

ANNEE 1970

THESE

N^o

923

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Nicole SANNA, née LIMET

le 7 mars 1938 au MANS (Sarthe)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Ancienne Interne de la Circonscription de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**A PROPOS D'UN CAS DE GLYCOGENOSE HEPATIQUE, SANS
DEFICIT ENZYMATIQUE RECONNU, SE COMPORTANT COMME UN
TYPE I DE CORI**

(absence de glucose - 6 - Phosphatase)

Président : M. LESTRADET, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Nicole SANNA, née LIMET

le 7 mars 1938 au MANS (Sarthe)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Ancienne Interne de la Circonscription de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**A PROPOS D'UN CAS DE GLYCOGENOSE HEPATIQUE, SANS
DEFICIT ENZYMATIQUE RECONNU, SE COMPORTANT COMME UN
TYPE I DE CORI**

(absence de glucose - 6 - Phosphatase)

Président : M. LESTRADET, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A mon père : in Mémoriam

A ma mère

En témoignage de ma profonde tendresse et
de ma reconnaissance.

A mon mari

Dont le tendre et patient amour m'a merveilleusement
aidée.

A nos deux petites filles Isabelle et Florence

A ma belle-mère

A mes frères et soeurs, beaux-frères et belles-soeurs

A toute ma famille

A mes amis.

A Monsieur le Professeur Agrégé H. LESTRADET

Médecin des Hôpitaux de Paris

qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse, après m'avoir guidé dans
sa réalisation avec une bienveillance et une indulgen-
ce constantes

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude
et de ma respectueuse admiration.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Docteur P GRENET

qui a bien voulu m'accueillir dans son service
pour la réalisation de ce travail
En témoignage de ma respectueuse considération.

A Monsieur le Docteur J BADOUAL

dont l'aide et les conseils ont guidé l'élaboration
de cette thèse.
En témoignage de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur MARTINETTI,

En témoignage de profonde reconnaissance pour
l'enseignement qu'il m'a prodigué durant les deux
années d'internat passées dans son service.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Externat des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur BENDA
Monsieur le Professeur LEMARIEY
Monsieur le Docteur D. BOUTTIER
Monsieur le Professeur M. GAULTIER
Monsieur le Professeur J. BERNARD
Monsieur le Professeur J. MARIE
Monsieur le Docteur R. JOSEPH +
Monsieur le Docteur J.C. JOB
Madame le Docteur J. AUBRY

Internat des Hôpitaux de la Circonscription de Paris

Monsieur le Docteur MERCIE
Monsieur le Docteur TUPIN
Monsieur le Docteur DUCHE

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

On groupe actuellement sous le nom de glycogénoses un ensemble de maladies primitives du métabolisme du glycogène caractérisées par l'existence, dans la totalité des cellules ou dans un seul organe, d'un glycogène anormal qualitativement ou quantitativement.

Cette définition permet d'exclure du cadre de la question les surcharges glycogéniques secondaires aux hypercorticismes spontanés ou thérapeutiques, ainsi que celles dues au syndrome de Mauriac des Enfants Diabétiques insuffisamment traités par l'insuline (63).

Après l'observation initiale de FARNAS et WAGNER (1921), complétée par VAN CREVELD en 1928, et VON GIERKE en 1929 qui précise la définition anatomo-pathologique de la maladie et verra son nom attaché aux formes hépatomégaliques, les premières décrites, les cas se sont multipliés et d'autres types cliniques sont apparus avec les études de POMPE en 1933 et MACARDLE en 1951. Le premier essai de classification s'est donc fondé sur des critères cliniques et a distingué :

- les formes hépatiques
- les formes musculaires
- les formes généralisées.

Une étape capitale de la connaissance des glycogénoses a été franchie avec les acquisitions concernant la structure du glycogène et son métabolisme, conduisant à la mise en évidence de déficits enzymatiques spécifiques. Ces découvertes, dues aux recherches initiales de MEYER et SHONHEIMER SWANSON (1949) CARL et GERTY CORI (1952) poursuivies ensuite par ILLINGWORTH CARI (50) MOMMAERTS et Coll. (1959) HERS à Louvain (42) (1959-1963) ont abouti

à une classification proposée par CORI et attribuant à chaque type anatomo-clinique, classé numériquement selon sa date de découverte, un déficit enzymatique précis.

Cette classification fort commode, et de ce fait la plus couramment utilisée actuellement, a pour inconvénient de faire voisiner, selon l'ordre historique, des formes très différentes sur les plans physio-pathologique et nosologique. Elle ne permet pas par ailleurs de faire entrer dans les cadres limités ainsi définis certaines formes particulières de glycogénose :

- et à côté des déficits enzymatiques multiples dont la signification même est discutée

- nous voulons parler essentiellement ici des formes de glycogénoses authentiques où les travaux les plus récents n'ont pu mettre en évidence aucun déficit enzymatique précis. Parmi celles-ci il existe quelques observations dont le tableau clinique, biologique, évolutif, anatomo-pathologique est tout à fait identique à celui du type I de Cori, mais où il n'existe in vitro aucun déficit en G-6-Pase.

C'est une forme de ce genre que nous avons eu l'occasion d'observer et qui fera l'objet de cette étude.

P L A N

- I - EXPOSE DE NOTRE OBSERVATION
 - II - RAPPEL DU METABOLISME DU GLYC OGENE
 - III - CLASSIFICATION DES GLYC OGENOSES
 - IV - RESUME DE SIX AUTRES OBSERVATIONS ANALOGUES DE LA LITTERATURE
 - V - INTERPRETATION PHYSIOPATHOLOGIQUE DE CES OBSERVATIONS
 - VI - DISCUSSION DES DONNEES ENZYMOLOGIQUES
 - VII - PROBLEMES THERAPEUTIQUES.
-

I - EXPOSE DE L'OBSERVATION

K... Christophe est né le 28 Juin 1965.

Il n'existe chez les ascendants aucun antécédent pathologique notable, aucune consanguinité. Les parents, âgés de 23 et 24 ans, sont en bonne santé.

La mère a dû suivre un traitement hormonal à partir du 3^e mois de la grossesse, du fait d'une fausse couche antérieure. L'accouchement s'est déroulé sans incident. Le poids de naissance est de 3 730 grammes.

Au cours du 2^e mois, l'enfant présente des vomissements fréquents qui vont s'atténuer rapidement sous gardénal. Malgré ces vomissements, le développement initial est satisfaisant puisqu'à 2 mois l'enfant pèse 4,900 kg.

En Octobre 1965, l'enfant fait une 1^{ère} crise convulsive pour laquelle il est hospitalisé à Melun. On aurait alors conclu à une convulsion hyperpyrétique?

A - EN DECEMBRE 1965, à 5 mois $\frac{1}{2}$, nouvelle crise convulsive avec sueurs abondantes, perte de connaissance, coma avec hypothermie. C'est à cette occasion que l'enfant est hospitalisé à Gonesse (Service de Pédiatrie du Dr MARTINETTI) où l'on constate à l'entrée, au décours de la crise convulsive, une hypoglycémie profonde 0,10 g°/°°.

- Cliniquement il existe :

- un léger retard staturo-pondéral : poids : 6,350 kg (-1DS) pour une taille de 64 cm (-0,3DS) avec un P.C. = 42 cm.
- surtout une hépatomégalie considérable, dépassant le rebord costal de 3 travers de doigt, isolée.

- Parmi les différents examens pratiqués :

- cétonurie quasi-permanente : absence de sucre et d'albumine dans les urines
- glycémies le matin à jeûn toujours très basses, constamment inférieures à 0,40 g°/°° avec une R.A. inférieure à 35 volumes.
- les lipides sont à 19 g/l. Le cholestérol atteint 2,20g/l.
- il existe une atteinte hépatique biologique :
 - . tests hépatiques perturbés : Gros 0,7ml
Mac Lagan 25 unités V
Kunkel 10 unités V.
 - . élévation des transaminases sériques
 - hyper α_2 globulinémie .
- augmentation de volume des reins sur la radio d'abdomen sans préparation, confirmée par l'UIV
- amino-acidurie normale
- élimination des 17 cétostéroïdes : 0,55mg/24h (Nl=0,4 à 3mg/24h)
des 17 OHstéroïdes : 0,06mg/24h (Nl=0,25 à 2,5mg/24h)

Devant cette hypoglycémie avec cétonurie et hépatomégalie, le diagnostic de glycogénose est évoqué. Une cortico-thérapie, entreprise le 31 décembre, avait entraîné une certaine amélioration clinique, mais une augmentation de l'hépatomégalie. Ce traitement est interrompu le 25 janvier 1966 dans le but de pratiquer un certain nombre d'explorations complémentaires.

B - L'ENFANT EST ALORS TRANSFERE EN FEVRIER 1966 dans le Service du Dr GRENET , au Centre d'Etudes sur le Diabète et la Nutrition chez l'Enfant (Pr L'ESTRADET) à l'Hôpital Hérold.

Les constatations cliniques sont alors les suivantes :

Enfant de 7 mois $\frac{1}{2}$, éveillé, souriant, mais ne tenant pas assis.

Poids : 6,500 kg (- 2 DS)

Taille: 67 cm (- 0,4 DS)



K E R... Christophe

P.C. : 42,5 cm.

Il existe une infiltration cortisonique discrète, l'enfant présente un abdomen volumineux dû à une hépatomégalie considérable (cf. photo) dont le bord inférieur descend nettement au-dessous de l'ombilic, de consistance assez molle. Les masses musculaires sont peu développées, avec hypotonie franche généralisée. L'examen neurologique est normal.

Les tests psycho-moteurs montrent un Q.D. = 82 (au Brunot-Lézine) et l'EEG un tracé pathologique avec surcharge sensible en composantes lentes à l'état de veille, et des pointes lentes de grande amplitude pendant la phase initiale du sommeil.

Les radios osseuses montrent une ostéoporose importante
un âge osseux entre 5 et 6 mois.

L'ECG est normal.

Les examens biologiques :

- Hémogramme : { Anémie normochrome modérée
 { Plaquettes : 420 000

- Epreuves fonctionnelles hépatiques :

. Le complexe prothrombique est normal :

Temps de Quick : 89°/°

Prothrombine : 100°/° Complexe VII:100°/° Accélélerine 100°/°

Consommation de Prothrombine 75°/° (NI > 70°/°)

Temps de HOWELL : 1'30/1'30

Fibrinolyse nulle.

. L'albuminémie est normale.

. L'électrophorèse du sérum montre une légère augmentation des alpha 2-globulines.

Les protides totaux sont à 63 g/l

. Les enzymes sériques sont élevés :

Transaminases : SGPT 195 U.Karmen (N=16)

SGOT 155 U.Karmen (N=24)

Aldolases : F-1-P-Aldolase:25U.I. (N=13)

F-1-6-P-Aldolase : 12,3 UI (N=3,3).

- Bilan phospho-calcique :

Calcémie : 100mg/l

Phosphorémie : 46mg/l

Phosphatases alcalines : 6 unités Bodanski.

- Métabolisme des lipides :

Les lipides totaux du sang sont à 19g/l

Le cholestérol total est à 1,50g/l

Les acides gras non estérifiés (NEFA) sont à 1,15mEq/l
(Nle entre 0,3 et 0,6 mEq/l)

L'urée sanguine est à 0,25g/l

L'uricémie atteint 54 mg/l

L'examen des urines montre l'absence de sucre et d'albumine
une cétonurie quasi-constante en
début d'hospitalisation.

- Les fonctions cortico-surrénaliennes :

Le taux du cortisol plasmatique est de 20 µg pour 100ml (technique
de DE MOORE- Nle 18,8 ± 6,5).

Le taux des 17 OH stéroïdes urinaires : 0,20 mg/l

Surtout METABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE :

- Glycémie : 0,35 à 0,60 g/l après 2 h 30 de jeûne
avec au bout de 3 h des chiffres souvent inférieurs
à 0,20g/l

- Hyperlactacidémie $\simeq$ 45mg°/°

- Cétonurie quasi-permanente

- L'épreuve au glucagon :

Après l'injection intra-musculaire de 0,34 mg de glucagon (1mg/m²
de surface corporelle) pratiquée au T=0 après 4 h de jeûne :

	0'	15'	30'	45'	60'
Glycémie g/l glucose oxydase	0,06	0,11	0,09	0,13	0,06
Lactacidémie mg°/°	45,6	65	68	67	68
pH (capillaire)	7,32				7,31

On observe que des modifications minimales de la glycémie qui oscille autour de 0,10 g/l, témoignant d'une hypoglycémie profonde.

Il existe une hyperlactacidémie de base qui va s'élever de façon notable (50°/°) au cours de l'épreuve.

Le pH sanguin est bas, témoignant d'une acidose décompensée qui va s'aggraver légèrement au cours de l'épreuve.

L'épreuve au galactose : a été réalisée par l'injection intra-veineuse rapide de 0,33 g/kg de galactose au T=0 après 3 h de jeûne.

	0'	15'	30'	45'
Hexoses réducteurs (N.S.) g°/°°	0,13	0,64	0,21	0,14
Glucose g°/°° (glucose-oxydase)	0,10	0,15	0,15	0,10
Galactose g°/°° (différence)	0,03	0,49	0,06	0,04
Ac Lactique mg°/°	45	34,5	48,2	49,5

On constate :

- la disparition rapide du galactose sanguin dont le taux devient presque nul à la 30^è minute.

- L'absence d'élévation de la glucosémie qui oscille autour du chiffre très bas de 0,10g/l constaté au début de l'épreuve après 3h de jeûne.

- L'acide lactique subit lui-même peu de modifications.
Cette épreuve a été interrompue à la 45^e minute par un malaise ayant nécessité l'injection intra-veineuse de sérum glucosé hypertonique à 10°/°.
Il faut signaler qu'une première épreuve, faite dans les mêmes conditions, après un jeûne de 3h, avait donné sur 3 échantillons de sang des quantités de glucose pratiquement indosables.

Une biopsie hépatique est alors pratiquée le 24 février 1966 en milieu chirurgical : "petite lame d'ascite à l'intervention peut-être simplement en rapport avec l'importance de l'hépatomégalie qui est considérable".

- Morphologie : l'aspect histologique est celui habituellement rencontré dans les maladies de surcharge glycogénique : les cellules ne sont pas tellement augmentées de volume, mais sont dysmorphiques, non pas ballonnées mais polycycliques et anguleuses, on "cartes de géographie", imbriquées les unes dans les autres en effaçant toute structure trabéculaire.

Il n'y a pas de prolifération mésenchymateuse, pas de réaction cellulaire, pas d'altération nucléaire.

Deux petits espaces portes sont visibles, normaux en dimension et dans leurs constituants.

- Histochimie : il existe une surcharge d'intensité moyenne en glycogène, remarquablement dense et surtout uniforme d'une cellule à l'autre".

Des fragments hépatiques ont été adressés au Pr HERS à Louvain pour étude enzymatique. Les résultats ne nous seront transmis que le 22 Mars 1966, alors que l'enfant a déjà quitté le service depuis une dizaine de jours pour retourner à l'hôpital de Gonesse avec le régime que nous reverrons.

Les études enzymatiques (Pr HERS) montrent un glycogène légèrement élevé et des activités enzymatiques normales.

Glycogène (°/° du poids humide)	7°/°
Phosphorylase (U/g)	17 (Nl:15 à 30)

Glucose-6-phosphatases (U/g)	7 (Nl:2 à 10)
Amylo 1-6-glucosidase	
Hydrolyse de dextrine-limite (U/g)	0,9 (Nl:1,20)
Incorporation de glucose CI4 (U/g)	194 (Nl : 150)
Maltase - acide (U/g)	0,56(Nl : 0,7)

C - L'EVOLUTION de cette glycogénose sans déficit enzymatique reconnu va être suivie pendant 4 ans au cours desquels, après une tentative de placement en pouponnière, interrompu à plusieurs reprises par des infections rhino-pharyngo-bronchiques, l'enfant va être hospitalisé quasi en permanence à Hérold jusqu'en décembre 1968, puis examiné de façon ambulatoire à la consultation du service.

Durant toute cette évolution, l'enfant est soumis à un régime, institué dès l'entrée dans le Service, à Hérold, alors que le diagnostic de glycogénose n'était pas encore affirmé, et dont les modalités sont à la fois d'ordre quantitatif et qualitatif.

- La première mesure fut de supprimer le jeûne nocturne, toujours mal supporté, donnant lieu fréquemment à des accidents hypoglycémiques graves dans la deuxième moitié de la nuit : l'apport calorique, normal pour l'âge, fut alors réparti en 8 repas, régulièrement espacés toutes les 3 heures, et donnés suivant un horaire qui sera le même tout au long de l'évolution (3h,6h,9h,12h,15h,18h,21h,24h).

Une huitaine de jours après la mise en route de ce régime qui, soulignons-le, ne comportait aucune modification qualitative de l'alimentation, l'enfant restait fréquemment polypnéique, avec une transpiration abondante. De plus sont survenus 2 grands malaises hypoglycémiques avec convulsions généralisées et plusieurs poussées aiguës d'acidose avec polypnée et agitation. On notait la présence de façon quasi-constante, de corps cétoniques dans les urines + ou $\pm$.

Enfin un cycle glycémique avant les repas montrait (glucose-oxydase)

11h30 (soit 2h30 de jeûne) : 0,40 g°/°°

14h30 (soit 2h30 de jeûne) : 0,55 g°/°°

17 h 30 (soit 2h30 de jeûne)	0,35 g°/°°
21 h (soit 3h de jeûne)	0,60 g°/°°.

- Dès que les épreuves biologiques et les prélèvements biopsiques nécessaires au diagnostic furent terminés, des modifications qualitatives furent apportées à ce régime :

- . apport de glucides sous forme d'amidon, de dextrine-maltose ou de glucose. Les aliments apportant du fructose ou du galactose sont déconseillés, ce qui conduit à réduire la ration lactée en employant un lait sucré à la dextrine-maltose, et à éviter les fruits (sauf les bananes).

- . apport protidique normal (viande, poissons, oeufs sont autorisés normalement).

- . restriction des graisses

- . apport vitaminique supplémentaire, avec surtout vitamine C et stérogyl.

- . adjonction de bicarbonate de sodium (3 grammes répartis dans les différents repas).

Bien entendu la survenue d'un malaise hypoglycémique impose un apport glucosé supplémentaire sous forme de sérum hypertonique à 10°/° administré si possible per os, sinon par voie intra-veineuse.

Dès l'application de ce régime adapté, on peut noter une amélioration notable de l'état de l'enfant, portant à la fois sur :

- l'état clinique : meilleur faciès

respiration moins rapide, témoignant d'une diminution de l'acidose

- et l'état biologique :

- diminution de la cétonurie qui, jusque là quasi-permanente, et notable, devenait nulle ou seulement à l'état de traces

- élévation des chiffres moyens de glycémie mesurés au cours d'une même journée, 2h30 à 3h après un repas (glucose-oxydase)

8h45 (soit 2h45 de jeûne)	0,65g°/°°
11h55 (soit 2h55 de jeûne)	0,65g°/°°
14h55 (soit 2h55 de jeûne)	0,50g°/°°
17h55 (soit 2h55 de jeûne)	0,75g°/°°.

De plus, durant les 3 mois de mise en route de ce régime, et en dehors de toute autre thérapeutique, l'enfant comble son retard staturo-pondéral.

Cependant le caractère très astreignant de ce régime, souvent mal accepté par l'enfant, surtout durant le repos nocturne; l'impossibilité absolue d'espacer les repas de plus de 3 heures, toute tentative volontaire ou involontaire (vomissements, refus de l'enfant) aboutissant à la survenue de manifestations hypoglycémiques plus ou moins graves, tout cela conduisit ce malade à essayer différentes thérapeutiques médicamenteuses (Juin-Juillet 1966, puis décembre 66 à Avril 67), sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement en détail.

A partir d'Avril 1967, à la suite de l'échec de ces différentes tentatives, le régime, qui n'avait d'ailleurs jamais été interrompu au cours des essais thérapeutiques, sera poursuivi seul en l'adaptant progressivement aux besoins de l'enfant. Actuellement encore, Christophe reçoit toujours 8 repas régulièrement espacés, égaux, sans interruption nocturne; le régime est varié, sans exclusive complète portant sur certains hexoses comme au début de l'évolution; mais avec un apport supplémentaire de dextrine maltose à chaque repas.

Au total, à part quelques essais thérapeutiques discontinus ne représentant qu'une durée de 4 mois $\frac{1}{2}$ sur les 4 ans d'évolution, le seul traitement appliqué à l'enfant fut le régime que nous avons décrit.

L'évolution d'ensemble de la glycémie permet donc de juger de l'efficacité de ce régime :

I - EVOLUTION CLINIQUE

1°) La reprise de la croissance staturo-pondérale est d'abord rapide, comme nous l'avons déjà signalé .

- le 15 Juin 1966 : à l'âge de 11 mois $\frac{1}{2}$, l'enfant mesure 75 cm et pèse 10,500kg. Ses mensurations sont donc normales pour l'âge. Il a comblé en 3 mois son retard staturo-pondéral.

- Par la suite va se développer une obésité de type cortisonique avec prédominance facio-tronculaire, alors que la taille reste normale pour l'âge :

A 15 mois :	T : 80,5 cm	Pds : 13 kg	(+ 2 DS)
A 22 mois :	T : 83 cm	Pds : 14,400kg	(+ 2 DS)
A 30 mois :	T : 91 cm	Pds : 17,100kg	(+ 3 DS)
A 3 ans $\frac{1}{2}$:	T : 97 cm	Pds : 21,800kg	(+ 4 DS)
A 4 ans :	T : 103 cm	Pds : 20,400kg	(+ 3 DS)
A 4 ans $\frac{1}{2}$:	T : 105 cm	Pds : 22,200kg	(+ 3 DS)

2°) Des malaises hypoglycémiques vont encore survenir de façon assez fréquente jusqu'en 1967. Ces accidents se produisent de préférence à la fin de la nuit, l'enfant acceptant plus difficilement ses repas nocturnes. Ils revêtent l'aspect soit d'un simple malaise avec pâleur, agitation, et sueurs profuses, soit d'une crise convulsive généralisée nécessitant l'administration de glucosé hypertonique intra-veineux.

Ils sont favorisés par les épisodes infectieux intercurrents.

En dehors des épisodes aigus, une transpiration abondante avec sudamir est parfois notée (mais cette constatation sera surtout faite durant la période de traitement par le glucagon-retard).

Dans l'ensemble la fréquence des accidents, même dans les 2 premières années, est moindre que celle qui sera constatée durant les 3 mois de traitement par le glucagon-retard.

Après l'âge de 2 ans (coïncidant d'ailleurs à peu près avec l'arrêt des différents essais thérapeutiques médicamenteux) ces accidents hypoglycémiques sont devenus plus rares et surtout plus bénins : il s'agit surtout de malaises avec sueurs et troubles légers de la conscience, plutôt que de grandes crises convulsives qui vont presque disparaître. Il semble d'ailleurs exister récemment une certaine amélioration de la tolérance au jeûne, l'enfant ayant pu à 2 reprises durant la nuit, sauter accidentellement un repas sans présenter de manifestation clinique importante.

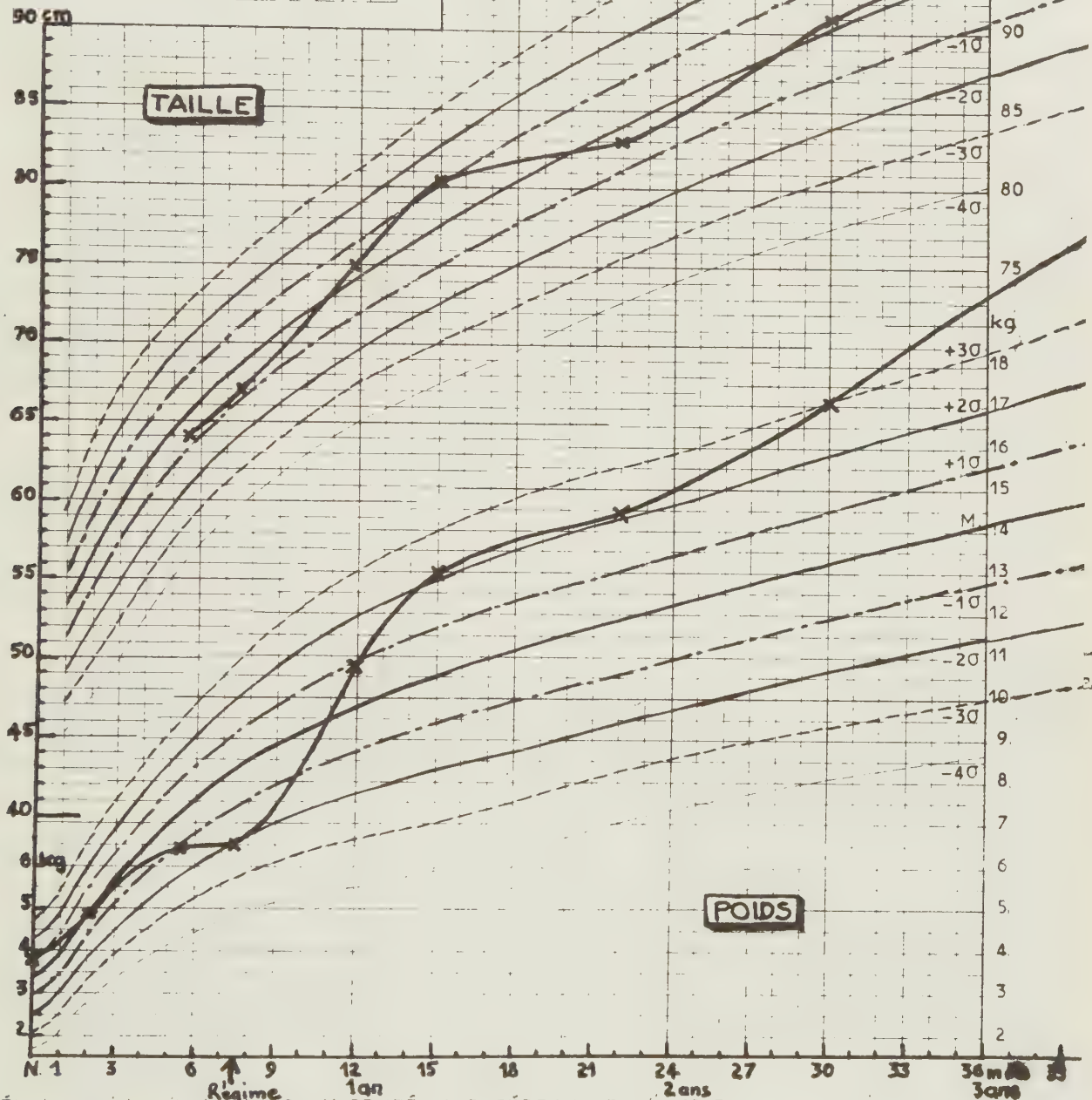
CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 5 ANS

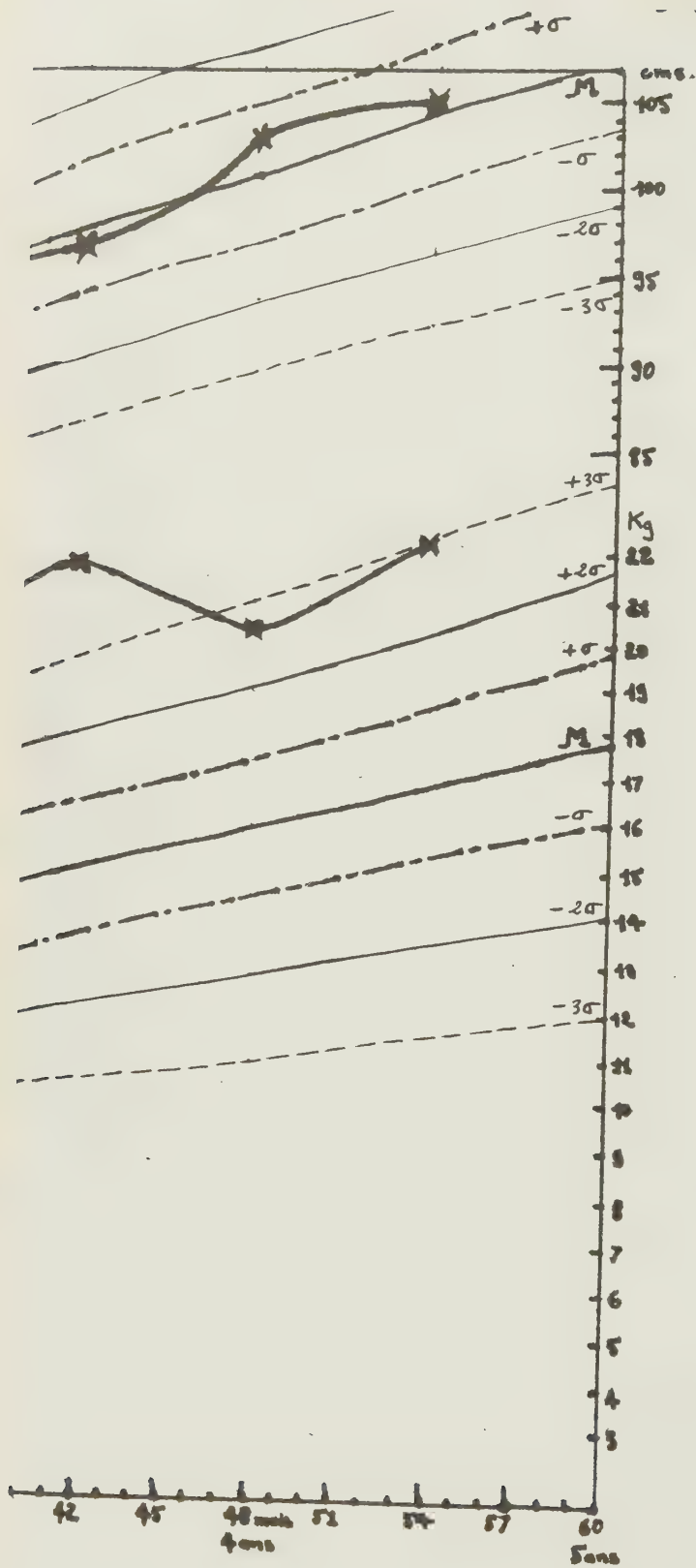
NOM: KER...

Prénom: Christophe Sexe: ♂

Date de Naissance: 28.06.65

N° du Dossier: _____





3°) Le retard du développement psycho-moteur est vraisemblablement sous la dépendance de ces accidents hypoglycémiques répétés.

Le quotient de développement (Q.D.) qui était de 82 lors du premier examen, va s'abaisser à 66 à 15 mois, 60 à 18 mois, c'est-à-dire durant la période où les malaises sont les plus fréquents. A 21 mois il est encore aux environs de 60, mais à partir de 2 ans, l'éveil psycho-moteur va progresser énormément, avec acquisition satisfaisante du langage, et en janvier 1968, à 31 mois, le Q.D. est chiffré à 84. Actuellement l'enfant parle bien, est très éveillé.

L'EEG montre en février 1967 une désorganisation diffuse, modérée mais incontestable de l'activité de base sans élément d'asymétrie à l'état de veille. Quelques potentiels pointus, parfois paroxystiques, sont fréquemment enregistrés au début du sommeil, dans les jours qui suivent un épisode convulsif généralisé.

En décembre 68, alors que les malaises hypoglycémiques sont devenus beaucoup plus rares, il persiste toujours un tracé de veille globalement lent, sans désorganisation majeure, sans asymétrie, avec quelques potentiels amples lents et pointus dans le début du sommeil spontané.

4°) Comme nous l'avons déjà signalé, de nombreux épisodes infectieux vont survenir, interrompant le séjour en pouponnière et nécessitant l'hospitalisation continue de l'enfant. Il s'agit essentiellement d'infections rhino-pharyngo-bronchiques avec dyspnée importante dans laquelle interviennent également les poussées d'acidose. Le traitement associe antibiothérapie, oxygénothérapie, et fréquemment corticothérapie.

La fréquence des angines, avec amygdales énormes et cryptiques, va justifier l'amygdalectomie pratiquée en septembre 1968, sans incident, sous perfusion de sérum glucosé et pénicilline. L'enfant va ensuite être maintenu en permanence, à titre prophylactique, sous oracilline, durant toutes les saisons froides.

5°) Une HTA va être découverte en janvier 1967, à la suite d'un épisode convulsif ne s'accompagnant pas de sueurs perfuses, contrairement à

l'habitude. Par la suite, des chiffres élevés, supérieurs à 12 cm de mercure atteignant parfois 15 cm, vont être retrouvés pendant quelques temps. Lors des derniers examens; la tension systolique était aux environs de 11 cm.

Cette HTA est restée isolée, sans altération du FO, sans retentissement urinaire, sans signe déficitaire de type hémiplégique.

Signalons ici que l'examen oculaire n'a montré aucune atteinte du cristallin; par contre il s'est développé un léger strabisme convergent.

6°) Au début de l'année 1969, soit à l'âge de 3 ans $\frac{1}{2}$, sont survenues pour la 1^è fois, des manifestations hémorragiques comprenant plusieurs épistaxis, mais aussi des ecchymoses fréquentes et même la présence de sang dans les selles. Les examens ont alors montré un temps de saignement très allongé, supérieur à 15 minutes, avec un chiffre des plaquettes normal. Les signes hémorragiques vont rapidement disparaître, avec un traitement comportant uniquement du Cepevit K à raison de 3 comprimés par jour. Quelques épistaxis isolées sont de nouveau survenues, mais ont bien réagi à un traitement local. Le T.S. lui-même s'est normalisé progressivement, 7 minutes un mois après la disparition des signes cliniques, 3 minutes 2 mois plus tard.

7°) L'hépatomégalie va persister durant toute l'évolution de la maladie suivie jusqu'à maintenant : hépatomégalie de consistance assez molle, sans aucun signe clinique d'hypertension portale.

A part les variations de volume constatées lors du traitement par le glucagon retard, sur lesquelles nous reviendrons, il est à noter qu'une diminution de l'hépatomégalie a été mesurée en dehors de tout traitement au cours des derniers mois de l'évolution, cependant le bord inférieur du foie est encore actuellement palpé 1 cm au-dessus de l'horizontale de l'ombilic, sa hauteur sur la ligne mamelonnaire étant d'environ 11 cm.

D'une façon plus générale, le cours de la maladie, durant les derniers mois, semble nettement plus favorable si l'on considère la moindre fréquence des manifestations hypoglycémiques, la diminution du volume du foie, l'amélioration du niveau psycho-moteur.

II - LES EXAMENS BIOLOGIQUES

Ont montré, durant toute cette évolution, la persistance des anomalies majeures observées lors de la 1^{ère} hospitalisation. Ils ont été répétés à maintes reprises, du fait surtout de la surprise causée par les résultats des dosages enzymatiques, et d'autres épreuves, non pratiquées initialement ont été entreprises; tous les résultats en ont été concordants.

- Le jeûne, ne peut être supporté plus de 3 à 4 heures, au-delà de ce délai, mais parfois même plus tôt, la glycémie tombe au-dessous de 0,40g/l s'accompagnant de manifestations fonctionnelles (anorexie, vomissements, pâleur, sueurs, voire convulsions), en même temps qu'existent cétonurie, élévation du taux d'acide lactique, diminution de la R.A.

Le tableau suivant donne un résumé des dosages de glycémie effectués jusqu'à l'âge de 2 ans. Il ressort que la moyenne des glycémies au bout de

Jeûne (mn)	$\geq 0,40 \text{ g } \%$	$\leq 0,40 \text{ g } \%$ ($\rightarrow 1 \text{ mg } \%$)	
45	1	0	
60	3	0	
75	2	0	
120	4	1	} anorexie } vomissements
150	7	2	
165	49	20	
180	65	40	} Cétonurie } $\nearrow$ ac. lactiq } $\searrow$ CO_3H^-
195	3	2	
210	0	1	
225	0	1	
240	0	1	
255	0	1	
270	0	2	

3h de jeûne est de 0,40g/l, chiffre beaucoup plus bas que celui obtenu lors du cycle glycémique fait peu de temps après l'institution du régime. Ceci peut s'expliquer par le fait que la plupart des dosages ont été faits le

matin avant le repas de 9 h, et que c'est à ce moment-là qu'on obtenait les chiffres moyens les plus bas, sans doute parce que l'enfant avait plus de difficultés à absorber ses repas nocturnes. Le pH moyen durant cette période est de 7,40.

Tout au long de l'évolution, l'épreuve de jeûne montre une chute progressive de la glycémie qui, au bout de 4h, est constamment inférieure à 0,30g/l.

	60'	120'	180'	210'	240'	255'	300'
Mai 67	1,50	0,80	0,28				
Juin 67	1,05	0,48	0,01 malaise				
Avril 67			0,35		0,20		0,05
Mars 68	1,34	1,29	0,73	0,54	0,22	0,11	
Juillet 68		1,59	1,12	0,50			

Cependant il semble que les derniers dosages montrent une certaine amélioration avec des chiffres supérieurs à 0,50 g/l après 3h30 de jeûne.

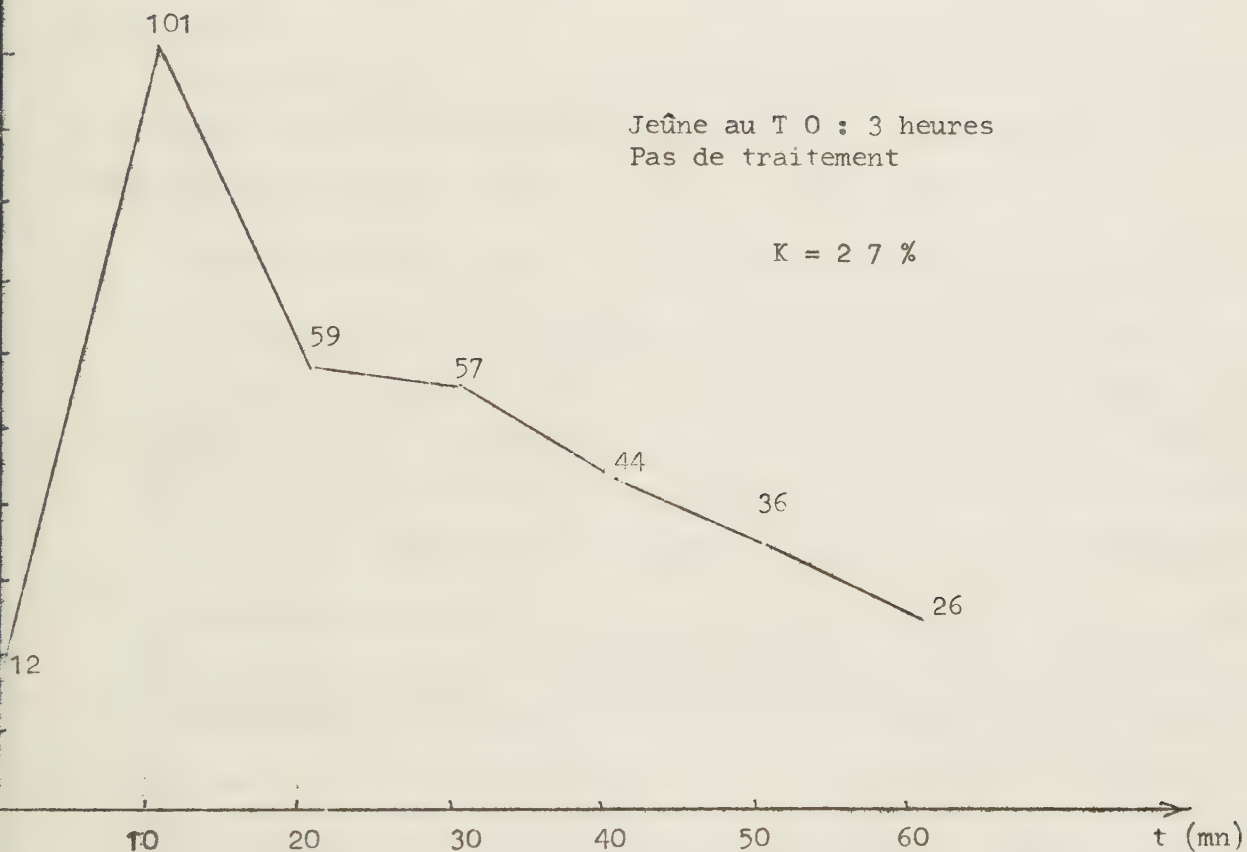
- L'épreuve de charge en glucose par voie orale montre une courbe hypoglycémique normale, témoignant d'une bonne utilisation du sucre. La lactacidémie, dosée lors de la 1^{ère} épreuve, s'abaisse nettement.

	0'	30'	60'	120'
Glycémie g/l	0,21	0,67	1,05	0,70
Lactacidémie mg %	56,2	58,6	36,6	39,3
Glycémie g/l	0,09	0,47	1,16	0,43

L'épreuve de charge en glucose, par voie intra-veineuse, injecté à la dose de 3 g au T=0 après 3h de jeûne, montre qu'au bout d'une heure la

TEST DE TOLERANCE AU GLUCOSE PAR VOIE INTRA-VEINEUSE

Glucose (mg %)



glycémie est presque redescendue à son taux initial, ce qui témoigne de la bonne capacité de l'organisme à utiliser le glucose. ($K = 2,7$)

	0'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
Glycémie g/l	0,12	1,01	0,59	0,57	0,44	0,36	0,26

L'épreuve de charge en galactose par voie veineuse à été pratiquée de nouveau à 4 reprises, du fait de l'importance de cette épreuve pour le diagnostic biologique du type de la glycogénose.

Dans tous les cas, la galactosémie disparaît dans un délai de 30 à 50 minutes.

Dans 2 épreuves, le galactose étant injecté à la dose de 0,33g/kg, il n'existe aucune élévation de la glycémie qui, au contraire, continue à baisser progressivement comme au cours du jeûne simple.

Epreuve d'Octobre 66 : 0,33 g/kg I.V. au T=0 après 3h de jeûne.

	0'	10'	20'	30'	45'	60'
Glycémie g °/°°	0,56	0,40	0,35	0,31	0,31	0,12
Glucose oxydase						

Epreuve de Janvier 67 : 0,33g/kg, I.V. au T=0 après 3h de jeûne :

	0'	8'	16'	24'	32'	40'
Glucosémie g/l	1,23	1,01	1,00	0,83	0,69	0,53
Galactose g/l	0,2	3,8	0	0	0	0
Ac.lactique mg°/°	30,5	40,3	36,1	25	25,2	20

Au cours d'une 3è épreuve -(janv.68) le galactose était injecté à la dose de 1g/kg après un jeûne de 2h, la glycémie s'élève modérément pour atteindre son maximum au bout de 10 minutes, et diminuer ensuite progressivement.

	0'	5'	10'	15'	20'	25'	30'	40'	50'	60'
Glucose g/100	1,07	1,14	1,25	1,13	1,0	0,92	0,68	0,67	0,65	0,86
Galactose g/100	0	3,02	2,06	1,7	1,25	1,01	0,82	0,24	0	0
Lactacidémie mg/100	72,1	52	49,9	49,1			49,4			56,2

Une dernière épreuve (juin 68), le galactose étant injecté à la dose de 0,50 g/kg après un jeûne de 3h, montre une élévation nette, mais très précoce, (5 minutes) et très fugace de la glycémie qui s'abaisse ensuite pour atteindre 1 h après l'injection les chiffres bas habituellement rencontrés ap. 4h de jeûne.

	0'	5'	10'	15'	20'	25'	30'	40'	50'	60'
Glucose g/100	1,24	1,88	1,28	1,09	0,86	0,70	0,66	0,51	0,40	0,32
Galactose g/100	0	0,59	0,70	0,19	0,10	0,06	0,05	0	0	0

La lactacidémie, dosée au cours de 2 des épreuves subit peu de modifications.

- L'épreuve de charge en fructose par voie orale n'a été pratiquée qu'une seule fois, alors que l'enfant se trouvait sous traitement par le glucagon-retard. Nous en donnons les résultats ici car elle a sa place parmi les épreuves d'exploration du métabolisme des glucides. A la dose de 1,75g/kg de poids ingéré après un jeûne de 3h, et 1h après l'injection de 2,5mg de glucagon retard, elle entraîne une réponse normale de la fructosémie, alors que la glycémie s'élève de façon modérée et transitoire, et que la lactacidémie augmente nettement.

	0'	15'	30'	60'	90'
Glycémie g°/°°	0,56	vomit un peu	0,67	0,30	0,15
Fructosémie g°/°°	0,04		0,51	0,07	0,09
Lactacidémie mg°/°	32,5		42,5	53,7	63,7

L'épreuve au glucagon a, elle aussi, été répétée à maintes reprises, l'injection se faisant par voie I.M. à la dose de 1 mg/m² de surface corporelle.

Epreuve de Mai 1966 après 2h de jeûne :

	0'	15'	30'	45'	60'
Glycémie g°/°°	0,48	0,26	0,07	0,11	0,04
Lactacidémie mg°/°	16,8	17,2	24,7	22,8	15,9

Dans tous les cas on n'observe aucune élévation ou seulement une élévation minime de la glycémie qui, le plus souvent, s'abaisse progressivement comme au cours du jeûne simple ou oscille autour de valeurs minimales. La lactacidémie s'élève nettement.

Octobre 1966 : Glucagon I.M. injecté au T=0 après 3h de jeûne

	0'	15'	30'	45'	60'
Glycémie g°/°°	0,09	0,11	0,14	0,16	0,07
Lactacidémie mg°/°	43,5	51,9	54,4	55,6	66,3

Août 1967 : Glucagon I.M. injecté au T=0 après 3h de jeûne

	0'	30'	60'	120'
Glycémie (NS)	0,55	0,15	0,25	0,05

Janvier 1968 : Glucagon I.M. injecté au T=0 après 2h de jeûne

	0'	15'	30'	45'	60'
Glycémie g°/°°	0,90	0,73	0,85	0,75	0,53
Lactacidémie mg°/°	19,5		60,5		

Novembre 1969 : Glucagon I.M. injecté au T=0 après 1h de jeûne
(yaourt à 9h) :

	0'	15'	30'	45'	60'	120'
Glycémie g°/°°	1,25	1,00	0,96	1,08	0,85	0,84

L'épreuve à l'adrénaline : injectée par voie I.M. à la dose de 0,4ml d'une solution à 1/1000, après 3h de jeûne, n'entraîne aucune élévation de la glycémie qui continue, à baisser progressivement, comme au cours du jeûne simple. La lactacidémie s'élève modérément. La T.A. est peu modifiée.

	0'	15'	30'	45'	60'
Glycémie g°/°°	0,91	0,60	0,44	0,48	0,28
Lactacidémie mg°/°	14,6		9,5		18,1
T.A. max .	12,5	11	10	11,5	

L'épreuve à la tolbutamide intra-veineuse, injectée à la dose de 0,3g soit 1g/1,73m² de surface corporelle) après 3h20 de jeûne, ne montre que la chute progressive de la glycémie habituelle au cours d'un jeûne aussi prolongé.

	0'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
Glycémie g°/°°	0,57	0,43	0,28	0,24	0,14	0,19	0,14

L'épreuve à la diazoxide, ingérée à la dose de 5 mg/kg, ne détermine aucune élévation de la glycémie qui, comme lors des épreuves précédentes, ne montre qu'une chute progressive.

	0'	30'	60'	120'
Glycémie g°/°°	1,46	0,84	0,87	0,87

Une 2^e épreuve a dû être interrompue au bout d'une heure par suite d'un malaise hypoglycémique; la glycémie, déjà à 0,09g°/°° au début de l'épreuve, après 3h de jeûne, était tombée à 0,02g°/°°. Il existait une élévation importante de la lactacidémie : 66,2 mg/100ml au début de l'épreuve, 96,2mg°/° à la fin.

- L'épreuve au glycérol (Janvier 69)

administré par voie orale, après 2h de jeûne, à la dose de 90 ml d'une solution dans l'eau à 20°/°, montre une utilisation satisfaisante du glycérol sans aucune élévation de la glycémie, mais avec augmentation de la lactacidémie. L'insulinémie diminue.

	0'	20'	40'	60'	80'	100'
Glycémie g°/°°	0,90	0,46	0,23	0,13	0	0,17
Lactacidémie mg°/°	28,1		41,5		47,6	
Glycérol libre mg°/°		4,6	8,4	8,4	6,7	
Insulinémie µu/ml		24	12	11	10	

Les autres examens ont confirmé les désordres trouvés lors de la 1^è hospitalisation :

- hypercholestérolémie : 2g puis 2,20g/l

- Hyperuricémie : 70 mg/l
- Protides totaux Nx : 67 et 72 g/l
avec albuminémie : 39 et 38 g/l
hyper alpha-2 globulinémie

L'immuno-électrophorèse montre (Nov 66), compte tenu de l'âge de l'enfant (17 mois) une importante réaction des immuno-globulines (γ , β_2A , β_2M) associée à une élévation des α_2 -globulines.

- Un bilan rénal a montré :

- absence de sucre et d'albumine dans les urines
- densité des urines : 1032 après restriction liquidienne
- clearance à la créatinine : 31ml/mn.
- Amino-acidurie : normale.

Dosage : 109mg azote aminé/l

chromatographie : glycocolle, glutamine, alanine,
acides aminés basiques, acide glutamique.

Enfin un certain nombre de dosages hormonaux ont été pratiqués durant l'évolution.

- le taux des cathécholamines urinaires est de 27 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (Nl:10 à 100 $\mu\text{g}/24\text{h}$)
- le taux de l'acide vanillyl mandélique urinaire (VMA) est de 1,5mg/24h (Nl : 4 mg $^{\pm}$ 2).
- l'insulinémie après 3h de jeûne est de 9 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (normale)
- le taux de glucagon plasmatique après 3h de jeûne est normal (1,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$)
- le taux de l'hormone de croissance est augmenté : 9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (N=2)

Il faut souligner qu'au 2^e dosage enzymatique avait montré également un chiffre normal de 6-6-phosphatase.

Au total : au cours de l'évolution, s'il existe une certaine amélioration du taux moyen des glycémies après 3h de jeûne, avec disparition de la cétonurie et des signes d'acidose décompensée, rendant bien compte de la moindre fréquence des accidents hypoglycémiques, toutes les épreuves fonctionnelles initialement étudiées restent perturbées, prouvant la persistance du trouble fondamental.

IV - LES ESSAIS THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUX

Comme nous l'avons dit, différents traitements furent essayés chez notre malade, dans le but essentiel de prolonger la tolérance au jeûne, et avec l'espoir de pouvoir espacer les repas souvent mal acceptés par l'enfant durant son repos nocturne.

I.- Le glucagon-zinc

va être essayé à plusieurs reprises au cours de l'évolution, sous différentes formes et selon différentes modalités, toujours associé au régime précédent.

- Du 16 Juin 1966 au 6 Juillet 1966 : utilisation du glucagon-zinc Lilly à la dose de 2 mg par 24 heures injecté par voie I.M.

La totalité de la dose est d'abord administrée en une seule injection le matin, la surveillance porte sur les taux de glycémie dosée 2h45 après un repas, et sur l'état clinique de l'enfant. On note durant cette période :

- une crise convulsive nocturne cédant à l'injection de 40ml de glucosé hypertonique.

- des taux bas de glycémie le matin avant le repas de 9h (moyenne des glycémies dosées par la méthode de Nelson Somogyi = $0,32 \text{ g}^{\circ}/\text{oo}$) alors que les glycémies dosées avant les repas de 12h, 15h ou 18h sont constamment supérieures à $0,60 \text{ g}^{\circ}/\text{oo}$.

Le Glucagon-retard est alors injecté en totalité le soir à partir du 22 Juin. Alors que cette modification semble les premiers jours avoir amélioré le taux de glycémie matinale, on peut noter bientôt la survenue 2 jours de suite (28 et 29 Juin) d'accidents hypoglycémiques matinaux (8h20 et 8h45) à type de crises convulsives brèves ne nécessitant que l'administration de glucosé per os au décours de la crise. Durant cette période, le taux moyen de glycémie (Nelson Somogyi) est de $0,64 \text{ g}^{\circ}/\text{oo}$, le pH moyen est de 7,38.

Une troisième tentative est faite alors à dater du 29 Juin, en fractionnant l'injection en 2 doses de 1 mg matin et soir. Durant cette période le taux moyen de glycémie (Nelson Somogyi) est de 0,51 g %/‰. Le pH moyen est de 7,40.

La survenue le 6 juillet d'une crise convulsive hypoglycémique matinale entraîne l'arrêt du traitement.

Durant toute cette période, on ne note pas de modification appréciable du volume du foie qui reste très hypertrophié, mesurant 12 cm sur la ligne mamelonnaire.

La croissance pondérale, très régulière durant cette période, est de 850 grammes correspondant à l'accroissement noté durant les 3 mois précédents depuis l'institution du régime.

- Du 28 Janvier 1967 au 24 Avril 1967 : utilisation de Glucagon-zinc-Novo
Cet essai thérapeutique est précédé de quelques épreuves, tendant à préjuger l'utilité éventuelle de ce produit.

Cycles glycémiques pratiqués le 23 et le 27 Janvier, après injection le matin à 9h (donc au moment du repas) de 5 mg de glucagon-zinc (chaque dosage est effectué juste avant un repas, donc après 3h de jeûne).

	avant 9h l'injec.	I2h	I5h	I8h	2Ih
23.I.67	0,35	I,05	I,10	0,60	I,05
27.I.67	0,70	I,10	I,15	0,30 malaises av.sueurs	

Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale : 15,6 grammes de glucose administrés au temps 0 (9h) après 3 h de jeûne et après injection de 5 mg de glucagon-zinc-Novo :

	0'	30'	60'	I20'	avant un repas			
	9h	9h30	I0h	I1h	I2h	I5h	I8h	2Ih
Glycémie	0,19	I,19	I,18	I,22	Repas	2,50	0,80	I

montrant que, 2h après la charge en glucose, le taux de glycémie se maintient à des chiffres beaucoup plus élevés que ce que l'on observait lors des épreuves précédentes faites sans glucagon.

Du 28 Janvier au 16 février le glucagon-zinc est injecté à la dose de 5 mg par 24h en 2 injections de 2,5mg chacune à 9 h et 21h. Durant ces 18 jours de traitement :

- 3 crises convulsives surviennent : les 2 premières nocturnes (0h et 6h) après un peu plus de 3h de jeûne, l'enfant venant de refuser son repas nocturne ou de le vomir (c'est au cours d'une de ces crises, ne s'accompagnant pas de sueurs, fait assez remarquable, mais cédant cependant à l'injection IV de 10ml de glucosé hypertonique qu' est évoqué pour la 1^è fois la possibilité d'une HTA associée, qui sera d'ailleurs confirmée); la 3^è est survenue dans l'après-midi (18h15) avec effondrement de la glycémie $\approx 0,05g^{\circ}/\text{°°}$.

- Différents examens complémentaires sont de nouveau pratiqués :

- . recherche d'une cétonurie : négative ou à l'état de traces
- . cycles glycémiques des 7-8 février (Nelson-Somogyi).

	21h	24h	3h	6h	9h	12h	15h	18h
Glycémie g°/°°	1,45	1,15	1,65	0,85	0,80	1,50	1,10	acciden- té

- Epreuve d'hyperglycémie provoquée per os (15 février) :

15,6 grammes de glucose administrés au temps 0 après 3 h de jeûne et après injection de 2,5mg de glucagon-retard au T-60.

	0'	30'	60'	120'
Glycémie g°/°°	0,69	0,63	1,44	1,14

- Epreuve au galactose I.V. (0,33g /kg) injecté au temps 0 après 3h de jeûne, le glucagon-zinc ayant été administré à la dose habituelle de 2,5mg I.M. au temps - 60.

	0'	5'	10'	15'	20'	25'
Galactose g°/°°	0	1,12	0,62	0,19	0	0
Glucose g°/°°	0,71	0,69	0,68	0,66	0,56	0,26
Ac.lactique mg°/°	11	15,9	34,5	38,7	32,5	20,7

montrant la même chute progressive de la glycémie alors que la lactacidémie s'élève nettement.

- Du 16 février au 29 Avril, le glucagon-zinc est administré à la dose de 2 mg 3 fois par jour. (à 8h, 16h, et 24h).

Sur le plan clinique, cette période est marquée par la survenue de plusieurs malaises hypoglycémiques graves (7 durant 2 mois) se produisant à intervalles irréguliers et à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit (0h, 1h25, 6h25, 12h, 12h30, 23h, 23h30).

Entre temps, on note à plusieurs reprises des vomissements ou une transpiration abondante.

- Sur le plan biologique, différents contrôles sont pratiqués :

. Epreuve du jeûne : glycémie en g°/°° à 9h15 (3h15 jeûne):0,87
 (22 Mars) (Nelson Somogyi) 9h45 (3h45 "):0,33
 10h15 (4h15 "):0,17
 10h30 (4h30 "):0,06

montrant qu'après 1 mois de traitement par le glucagon-retard, la chute de la glycémie est aussi profonde et aussi rapide que lors que l'enfant est sans traitement.

- Epreuve d'hyperglycémie provoquée per os (3 Mars) :

15,6 grammes de glucose administrés au temps 0 après 3h de jeûne, le glucagon-retard ayant été injecté au T-60 à la dose de 2 mg.

	0'	30'	60'	120'	150'
Glycémie g°/°°	0,10	1,07	1,36	1,17	0,85
Insulinémie μU/ml	9		25		

- Cycle glycémique du 25 Avril :

	8h GZ 2mg	9h repas	10h	11h	12h repas	15h repas	16h GZ 2mg	16h45
Glycémie g°/°°			1,62	1,15	0,61			1,07
Lactacidémie mg°/°			50	21,2	27,5			30

- Enfin un test à la L-leucine est pratiqué le 20 Mars 1967 :

La L-leucine étant administrée par voie orale à la dose de 0,15g/kg après 3h de jeûne, on n'observe qu'une chute progressive de la glycémie, l'épreuve étant interrompue au bout de 1h30 (soit après 4h30 de jeûne) par un malaise hypoglycémique.

	0'	10'	20'	30'	40'	50'	60'	90'
Glycémie g/l	1,39	1,05	0,89	0,67	0,57	0,38	0,28	0,12

Le traitement par le glucagon-zinc est arrêté définitivement le 24 avril 1967. Durant ces 3 mois de traitement :

- la croissance staturo-pondérale n'a pas subi de modification notable ni dans un sens ni dans l'autre.

- on note une diminution notable du volume du foie qui, mesuré sur la ligne mamelonnaire, passe de 19cm avant le début du traitement (mais après une corticothérapie de quelques jours motivée par une laryngite) à 14 cm dans les derniers jours de ce traitement par le glucagon-retard.

Il faut remarquer d'autre part que l'état de l'enfant s'est amélioré après arrêt du traitement, le premier malaise hypoglycémique ne survenant que 2 mois plus tard (24 Juin).

2.- La Diazoxide

Un traitement par le diazoxide va être essayé de façon très brève du 21 décembre 1966 au 3 Janvier 1967, à la dose de 100 mg par jour en 4 prises de 25 mg, ceci malgré le résultat négatif des épreuves effectuées antérieurement.

On ne note pas durant cette période de malaise hypoglycémique.

L'action de cette administration continue de diazoxide est étudiée sur l'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os (10,8 grammes de glucose administré au temps 0 après 3h de jeûne) :

	0'	30'	60'	120'
27.12.66	0,18	1,06	0,97	0,22
3. I. 67	0,66	0,94	0,66	0,31

qui donne des chiffres comparables à ceux obtenus avant le traitement par le seul régime.

3.- Un traitement par l'Ephédrine :

va également être administré de façon très brève du 12 au 18 Janvier 1967 à raison de 40 mg par jour en 6 prises.

Durant cette courte période :

- 2 malaises hypoglycémiques surviennent, et une 3^e fois un chiffre de 0,10g°/°° de glycémie est constaté après 3h de jeûne.

- Une étude de l'hyperglycémie provoquée per os (15,6 g de glucose administrés au Temps 0 après 3h de jeûne) montre (18 janvier) des chiffres analogues à ceux obtenus sans traitement.

	0'	30'	60'	120'
Glycémie g°/°°	0,14	0,87	0,94	0,31

4.- La corticothérapie :

avait été utilisée pendant une période de 3 semaines à l'hôpital de Gonesse comme traitement de l'hypoglycémie. Par la suite, des corticoïdes furent administrés à l'enfant à plusieurs reprises, non comme traitement de la glycogénose elle-même, mais comme thérapeutique anti-inflammatoire lors des accidents infectieux des voies respiratoires supérieures (laryngites, laryngo-bronchites) s'accompagnant de troubles ventilatoires importants. L'administration fut toujours alors de courte durée.

Chaque fois, on a pu constater l'amélioration clinique portant sur l'état respiratoire du malade et en particulier les signes d'acidose.

Par contre on a pu noter, malgré la brièveté du traitement, une augmentation du volume du foie, la hauteur maximum (19cm sur la ligne mamelonnaire) ayant été mesurée à la suite d'un traitement cortisonique d'une huitaine de jours.

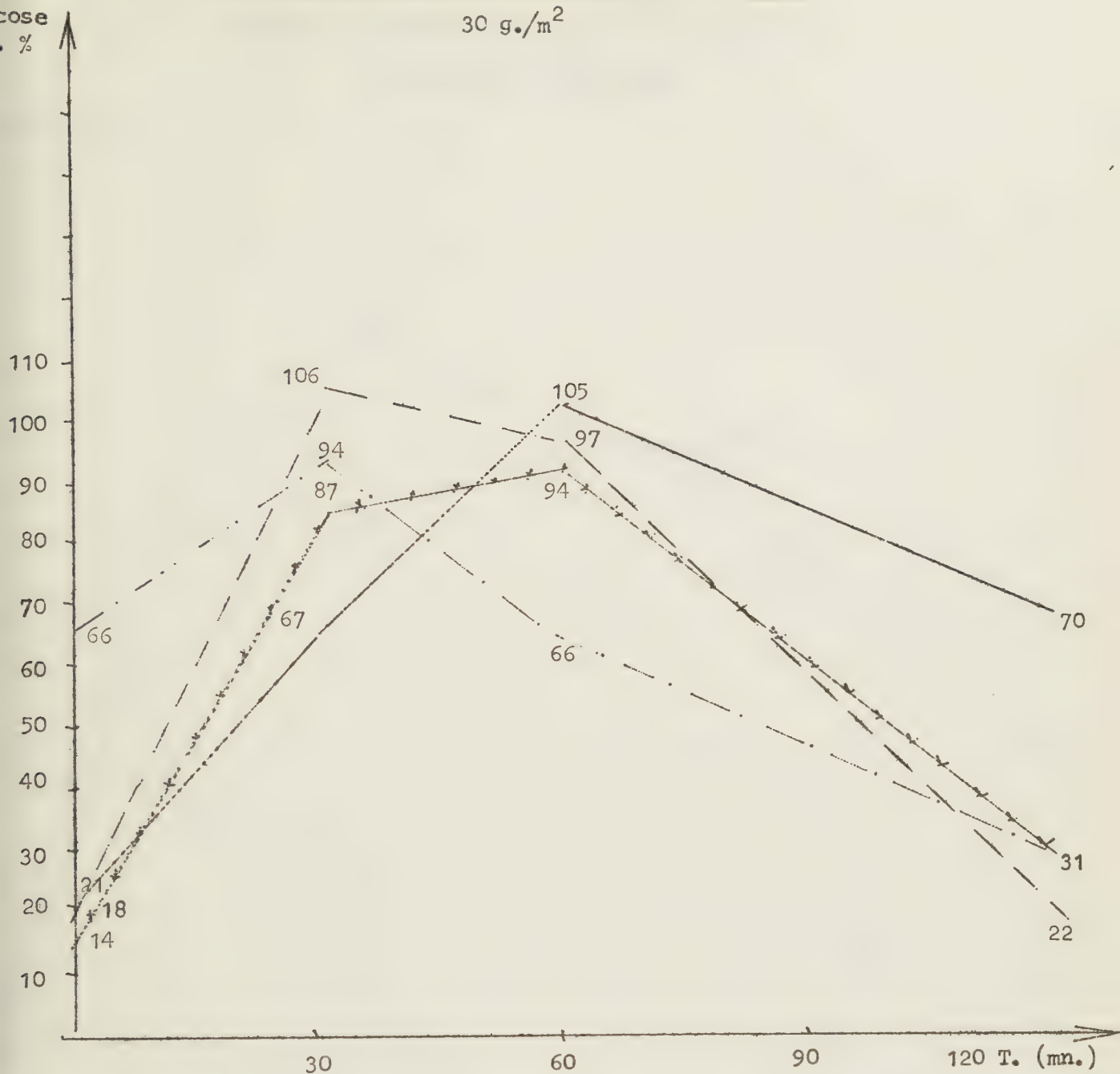
Conclusion

Le seul traitement efficace chez notre malade fut le régime fait de petits repas espacés de 3h avec suppression du jeûne nocturne et apport supplémentaire de dextrine-maltose à chaque repas.

Ce régime a permis de franchir la période la plus difficile des 2 premières années et d'assurer une croissance staturo-pondérale normale. Il est permis d'espérer maintenant une évolution plus paisible, tout en sachant que le trouble fondamental persiste.

EPREUVE DE TOLERANCE AU GLUCOSE PAR VOIE ORALE

30 g./m²



— Pas de traitement

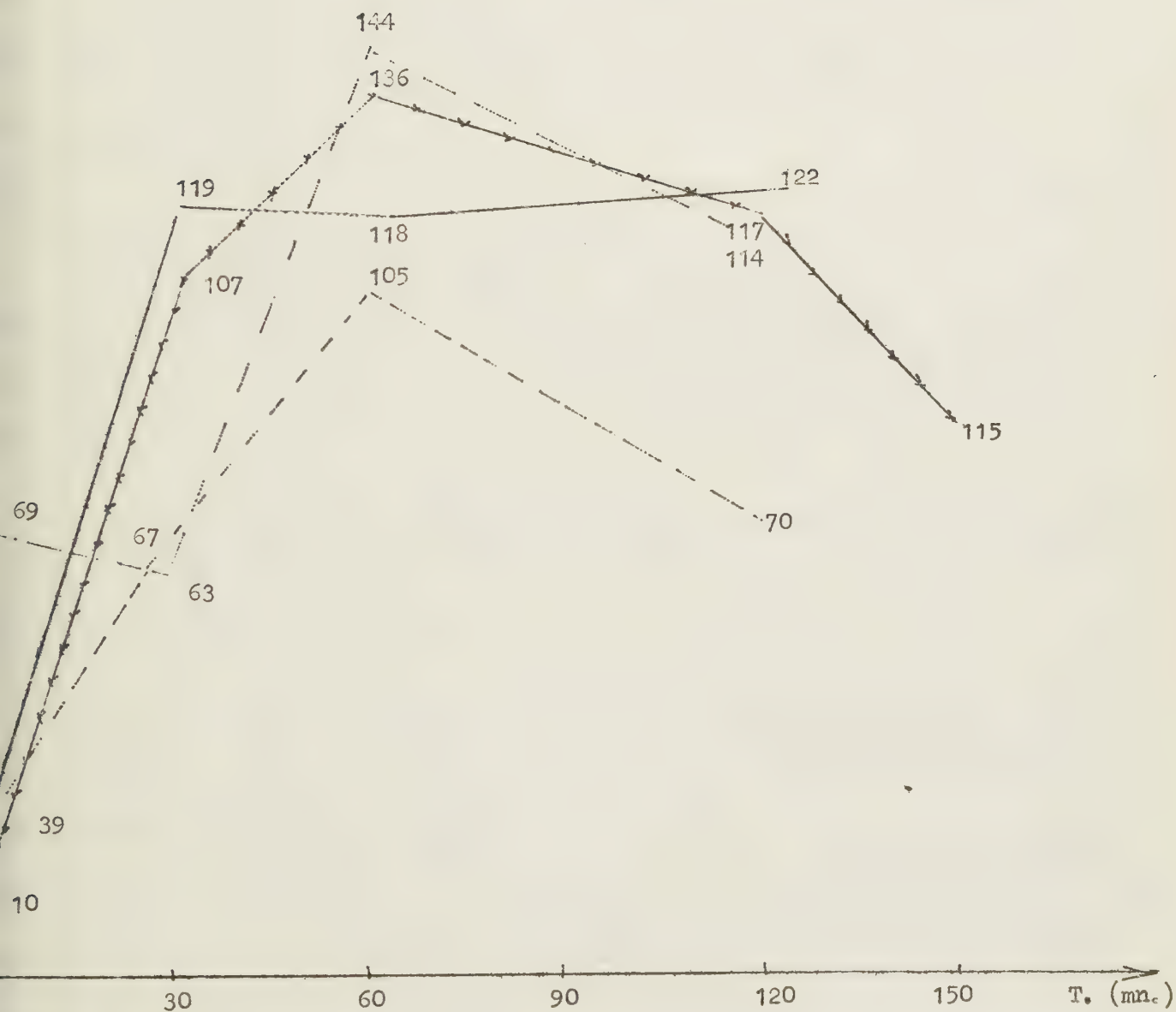
--- Traitement par le diazoxide 8 mg./kg./j. (1 mg. au T. = 0.

--* Traitement par l'éphédrine 40 mg./j.

ACTION DU GLUCAGON SUR L'EPREUVE DE TOLERANCE

AU GLUCOSE PAR VOIE ORALE

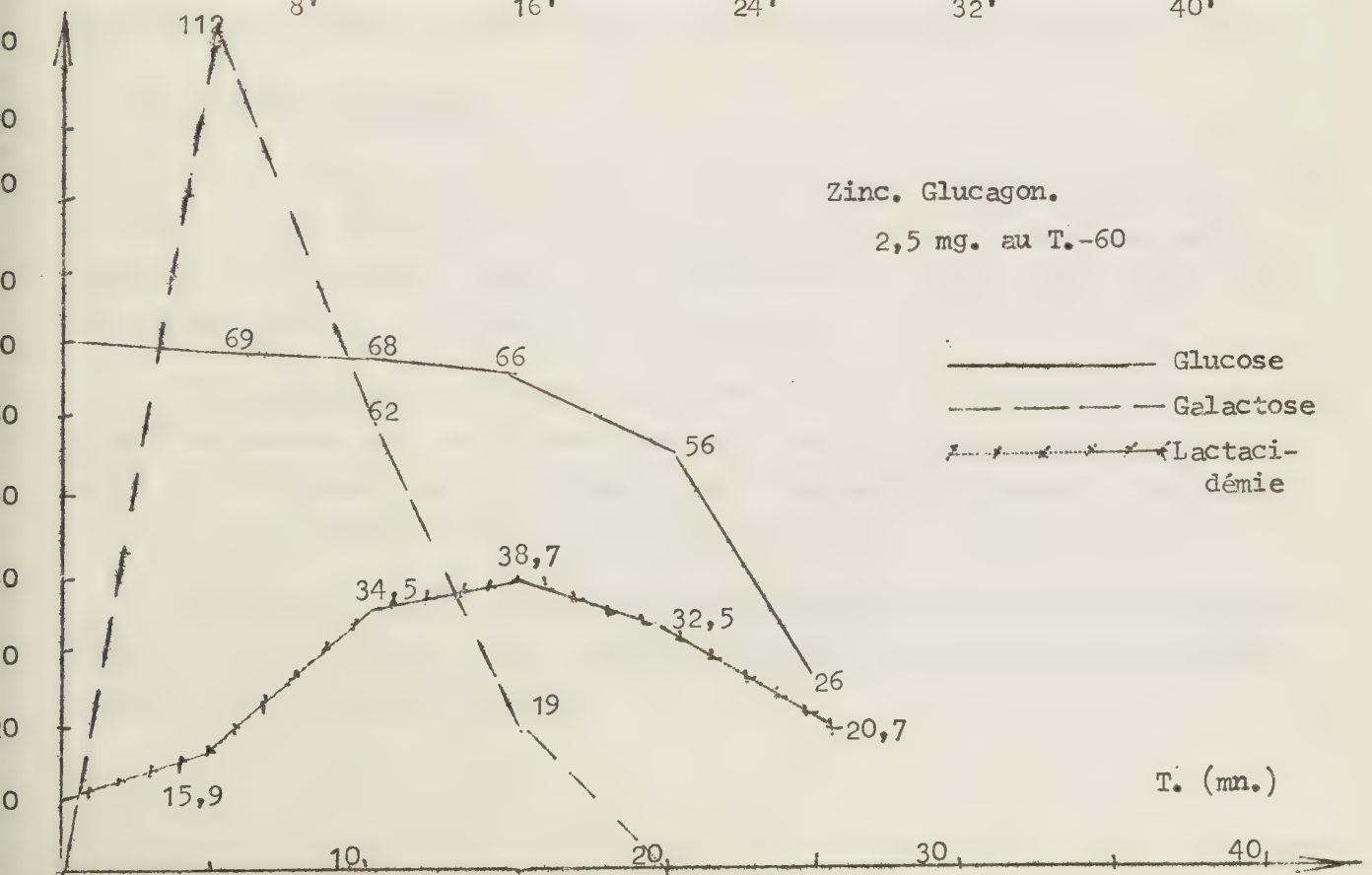
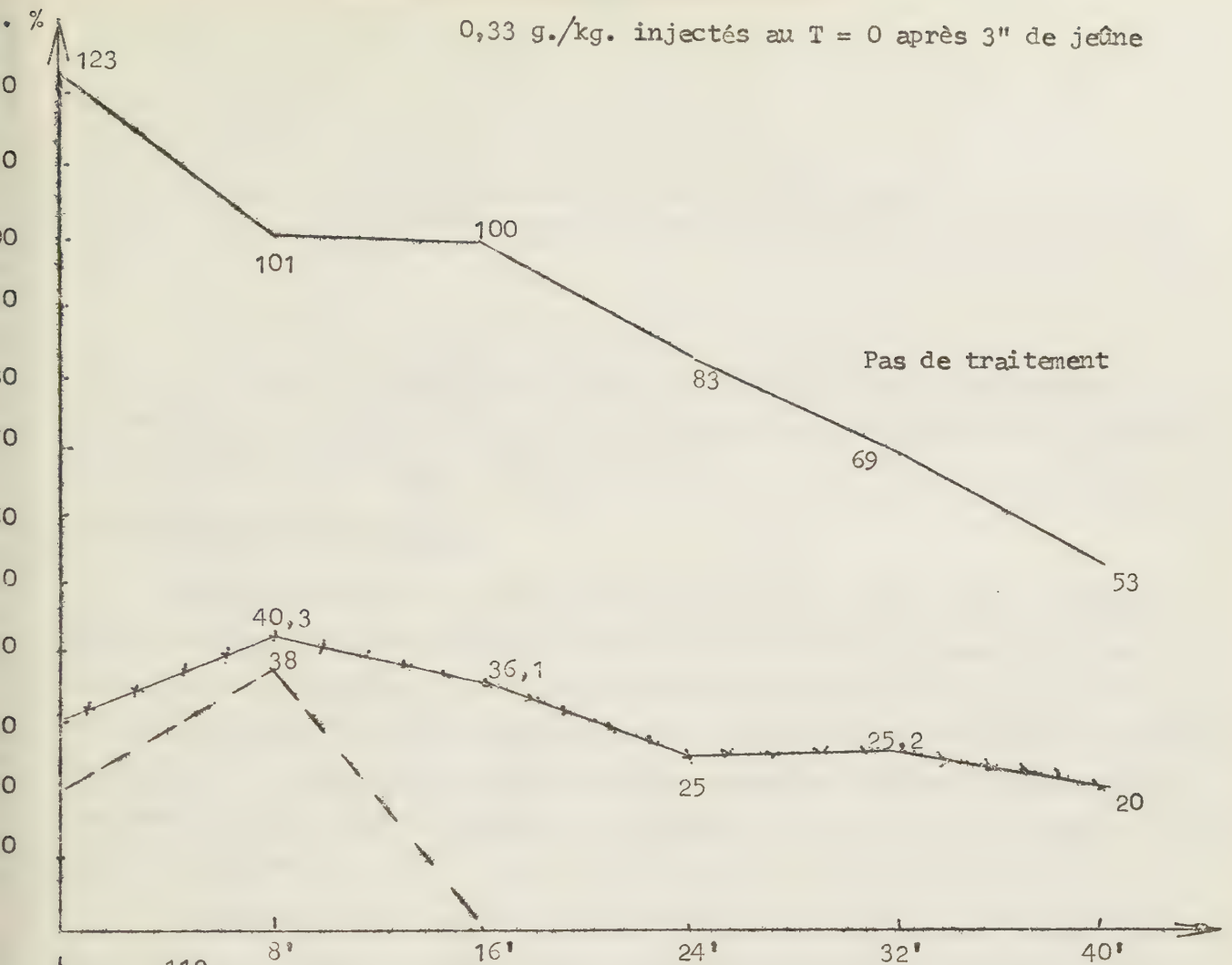
cémie mg %



- Glucagon - Zn. 5 mg. au T. = 0.
- Glucagon - Zn. 2 mg. au T. = 60.
- - - Glucagon - Zn. 2,5 mg. au T. = 60.
- . - Epreuve sans traitement.

EPREUVE AU GALACTOSE INTRA-VEINEUX

0,33 g./kg. injectés au T = 0 après 3" de jeûne



II - RAPPEL DU METABOLISME DU GLYCOGENE

Un rappel du métabolisme normal du glycogène est indispensable pour comprendre le mécanisme physio-pathologique des glycogénoses et la distinction des différents types enzymologiques.

I - STRUCTURE DU GLYCOGENE

Le glycogène est un polysaccharide de poids moléculaire élevé, de structure ramifiée, exclusivement formé de molécules de glucose liées entre elles par des liaisons I-4 le long des chaînes principales et latérales, et I-6 au niveau des points de branchement. Le nombre de ces embranchements varie du centre à la périphérie de la molécule, avec des chaînes externes plus longues que les chaînes internes. En moyenne, on compte un branchement I-6 pour 10 liaisons I-4.

Le glycogène est réparti dans toutes les cellules de l'organisme, mais de façon inégale, prédominant à l'état physiologique au niveau du foie.

II - SYNTHESE DU GLYCOGENE

La synthèse du glycogène est particulièrement active au niveau du foie où elle se fait, non seulement à partir du glucose comme dans les autres cellules de l'organisme, mais par d'autres voies qui lui sont propres et qui participent de la néoglucogénèse hépatique.

a) Le glucose, après avoir traversé la membrane cellulaire, librement au niveau des hépatocytes et du cerveau, aidé par l'insuline au niveau du muscle et du tissu adipeux, est transformé sous l'action de l'hexokinase et avec l'aide d'une molécule d'ATP en glucose-6-phosphate (G-6-P).

Ce glucose activé, s'il n'est pas utilisé pour les besoins énergétiques immédiats, est isomérisé sous l'action réversible de la phosphoglucomutase, en glucose-1-phosphate (G-1-P).

En présence d'UTP, et sous l'action réversible d'une UDPG pyrophosphorylase, le glucose-1-phosphate subit une nouvelle activation (59) avec formation d'uridine-diphosphoglucose (UDPG). C'est à partir de l'UDP glucose qu'une UDP-glucose- glycogène -transférase ou glycogène-synthétase agissant de façon irréversible, va former une chaîne linéaire de molécules de glucose avec liaisons alpha-1-4



(15). La glycogène-synthétase est activée par le glucose-6-phosphate et l'insuline.

Lorsque la chaîne linéaire à liaisons 1-4 comporte plus de 4 à 6 unités, une autre enzyme découvert et étudié par LARNER : l'enzyme branchant ou amylo 1-4 I-6 transglucosidase réalise le branchement en 1-6 de l'extrémité réductrice d'une autre chaîne.

L'action conjuguée de ces 2 enzymes, glycogène synthétase et enzyme branchant, aboutit ainsi à la formation du glycogène.

b) D'autres voies de synthèse existent, nous l'avons dit, dans le foie

- d'une part le galactose, repris très vite par le foie, et également activé en UDP galactose, peut se transformer directement par épimérisation en UDP glucose qui suivra la même voie que précédemment, ou au contraire repassera par les stades de glucose-1-phosphate, puis glucose libre, selon les besoins du moment.

- d'autre part, le fructose peut lui aussi, dans la cellule hépatique, et uniquement dans celle-ci, représenter un élément gluco et glycogénoformateur, mais après des transformations beaucoup plus complexes que le galactose. Il doit en effet repasser d'abord par le stade de triose, puis être reconverti en fructose 1-6 diphosphate, fructose 6-P puis G-6-P à partir duquel il pourra soit remonter la voie de la synthèse glycogénique précédemment décrite, soit libérer du glucose par action de la glucose-6-phosphatase.

- dans le foie, bien d'autres éléments peuvent participer à la synthèse du glycogène. Tous doivent, sans exception, passer par le stade de glucose-6-phosphate à partir duquel ils peuvent également former du glucose libre selon les besoins du moment (néoglucogénèse); c'est le cas en particulier des acides organiques, notamment l'acide lactique, des acides aminés, du glycérol et peut-être des acides gras.

III - CATABOLISME DU GLYCOGENE

A - La dégradation phosphorolytique

se fait sous l'action successive et alternée de 2 enzymes : la phosphorylase et l'enzyme débranchant ou amylo-I-6 glucosidase.

La phosphorylase, en présence d'un ion phosphate (PO_4^{--}) libre, s'attaque aux liaisons glucosidiques I-4 et libère du glucose I-phosphate.

Il n'existe pas une seule phosphorylase identique dans tous les tissus, mais plusieurs phosphorylases selon les tissus, différentes biochimiquement et immunologiquement (en particulier dans le foie et le muscle) et dont les systèmes d'activation sont également différents :

Sans entrer dans tous les détails, disons que la phosphorylase est présente, dans ces 2 tissus notamment, sous 2 formes : une forme active et une forme inactive; le passage de la seconde à la première se faisant avec ou sans changement notable de poids moléculaire suivant qu'il s'agit du muscle ou du foie, sous l'action d'une phosphorylase-kinase, elle-même activée par le 3'5'AMP (AMP cyclique) dont la formation à partir de l'ATP en présence de magnésium, est sous la dépendance de stimuli spécifiques pour chaque tissu agissant sur l'enzyme correspondant ou adényl-cyclase. Ce stimulus spécifique, neuro-hormonal ou hormonal, est pour la fibre musculaire l'adrénaline, et pour le foie le glucagon. Il existe une phosphorylase leucocytaire dont les variations pathologiques semblent suivre celles de la phosphorylase hépatique (I05-I06).

Sous l'action de la phosphorylase, 40°/° environ du glycogène se trouve scindé en glucose-1-phosphate et le résidu de la molécule de glycogène constitue la dextrine-limite. Il semble que l'action de la phosphorylase s'arrête, non pas juste aux points de branchements des chaînes latérales en 1-6, mais un peu au-delà alors qu'il reste encore une chaîne de 4 unités de glucose.

C'est donc seulement après qu'un enzyme particulier, l'oligo-1-4 → 1-4 glucan-transférase (I2), ait réduit la chaîne latérale à un glucose par transfert des 3 autres sur la chaîne principale, que pourra intervenir

l'enzyme débranchant ou amylo-I-6-glucosidase. Cet enzyme détache le glucose restant, lié en 1-6 à la chaîne principale, sous forme de glucose libre à l'intérieur de la cellule. Il permet ainsi à la phosphorylase de poursuivre son action le long de la chaîne principale jusqu'au voisinage du point d'enbranchement suivant. L'amylo-I-6 glucosidase est présente dans presque tous les tissus, dans les leucocytes et les érythrocytes

Sous l'action conjuguée de ces 2 enzymes, il y a donc formation en moyenne d'1 glucose libre pour 10 glucose -1-phosphate à l'intérieur de la cellule.

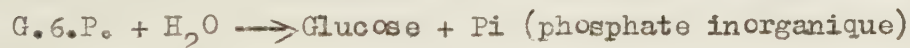
Le glucose-1-phosphate est muté, sous l'action de la phospho-glucose-mutase, en glucose-6-phosphate, produit central du métabolisme hydrocarboné, sur lequel l'action respective de 3 autres enzymes peut orienter vers 3 voies différentes :

- voie des pentoses, par action de la glucose-6-phosphate deshydrogénase avec formation d'acides nucléiques et de coenzymes.

- voie d'Embden Meyerhof, par action de la phospho-hexo-isomérase, conduisant à la dégradation complète avec production d'énergie, ou à la formation d'acide lactique.

- enfin formation de glucose par action de la glucose-6-phosphatase.

- la glucose-6-Phosphatase (44) catalyse la dernière étape de la voie finale commune de la néoglucogénèse.



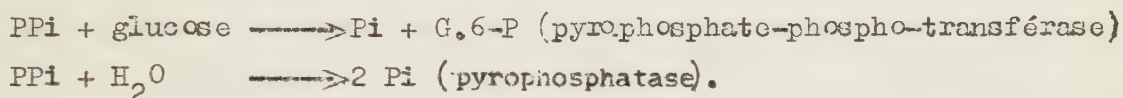
FAUNDL et ROME (1945) puis HERS et DE DUVE démontrèrent la spécificité d'action de cette phospho-mono-estérase sur le glucose-6-phosphate; certes des phosphatases non spécifiques peuvent agir également sur le glucose-6-phosphate, mais leur activité sur le substrat est en comparaison extrêmement basse. Son action est pratiquement irréversible.

La glucose-6-phosphatase est un enzyme lié aux microsomes dont il peut être séparé par centrifugation (20). Son activité est optimum à pH 6,2-6-8; elle est inactivée en quelques minutes par incubation à 37°C et pH 5

et en l'absence de glucose-6-phosphate, et ces propriétés sont utilisées dans la méthode de dosage pour faire la part entre l'action de la glucose-6-phosphatase spécifique et celle des phosphatases non spécifiques (44).

L'existence d'une activité glucose-6-phosphatasique a été démontrée d'abord dans le foie et le rein (45) (au niveau des cellules du tubule rénal). Sa localisation dans la muqueuse intestinale humaine a été prouvée par OCKERMAN d'une part, FIELD et WILLIAMS (28 - 107) d'autre part, ainsi que son manque d'activité à ce niveau dans la glycogénose type I. Le rôle de cet enzyme au niveau de l'intestin est discuté. La glucose-6-phosphatase est absente dans le muscle, le tissu adipeux, les érythrocytes; son existence dans les plaquettes a été contestée.

Récemment NORDIE et ARION (1964), STETTEN (1964)(97) ont montré l'identité probable de cet enzyme microsomal avec 2 autres enzymes également liés aux microsomes et catalysant les réactions suivantes :



Mais la signification physiologique des interrelations entre ces réactions reste à déterminer.

L'absence de glucose-6-phosphatase représente environ un tiers des cas de glycogénose. Le déficit y est en règle complet (43); des déficits partiels, tels qu'on peut les voir dans d'autres formes de glycogénose, est de signification discutée, on a parlé d'adaptation à une glycogénolyse diminuée.

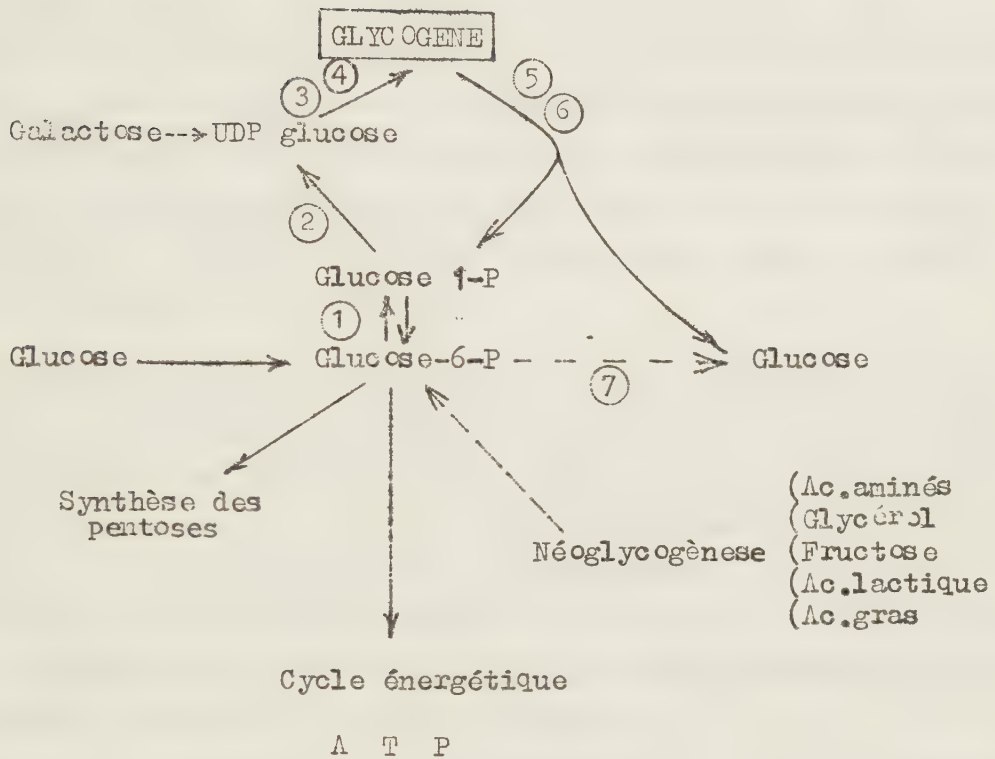
B - La dégradation hydrolytique

A côté de cette voie de dégradation phospholytique, existe une voie hydrolytique comportant des étapes analogues à celles qui se produisent dans le tube digestif : scission du glycogène en oligosaccharides, puis en glucose sous l'action d'une maltase agissant en pH acide. Cette maltase acide (alpha-1-4-glucosidase) dont la présence a été prouvée par HERS dans les tissus humains normaux, est localisée dans les lysosomes, particules intra-

cellulaires dont l'existence, postulée par DE DUVE et Coll. en 1955, a été confirmée l'année suivante par NOVIKOFF et Coll. et reconnue dans la plupart des tissus de l'organisme (notamment foie, reins, cerveau, muscles).

Cette glycogénolyse par autophagie diffère de la phosphorolyse en particulier par le fait qu'il s'agit d'un processus continu permettant, en l'absence des enzymes de la phosphorolyse, de freiner l'accumulation du glycogène. Même dans les conditions physiologiques, son importance semble loin d'être négligeable.

METABOLISME DU GLYCOGENE



—— voies communes à tous les tissus

----- voies n'intéressant que certains tissus : Foie ++.

- 1 Phosphoglucumutase
- 2 UDPG pyrophosphorylase (pas de déficit connu)
- 3 Glycogène-synthétase
- 4 Enzyme branchant ou amylo 1-4 → 1-6 transglucosidase
- 5 Phosphorylase
- 6 Enzyme débranchant ou amylo-1-6-glucosidase
(+ oligo 1-4 → 1-4 glucan-transférase)
- 7 Glucose-6-phosphatase.

III - CLASSIFICATION DES GLYC OGENOSES

La classification la plus couramment utilisée (10-14-33-95) est la classification anglo-saxonne introduite par CORI, et basée sur l'ordre dans lequel chaque type a été séparé du groupe compact des glycogénoses par des critères soit cliniques soit biochimiques. Cette classification chronologique a l'inconvénient de juxtaposer, par le seul hasard de la date de leur découverte, des formes très différentes tant dans leur aspect clinique et biologique qu'enzymologique.

Plus logique apparaît la classification anatomo-clinique, la plus ancienne, mais encore fréquemment adoptée (5-23-35) qui distingue, suivant la prépondérance des manifestations cliniques et en se référant aux déficits enzymatiques connus, les glycogénoses hépatomégaliqes, les glycogénoses musculaires, les glycogénoses généralisées. Cependant, ici encore, se trouvent groupés dans un même chapitre des formes qui, tout en présentant une certaine ressemblance, ont une signification physio-pathologique différente suivant le déficit enzymatique en cause.

En effet, depuis la découverte par Cori en 1952 (16) d'un déficit hépatique en glucose 6-phosphatase dans un cas de glycogénose, il apparaît peu à peu que la plupart de ces anomalies glycogéniques primitives étaient liées à un déficit enzymatique spécifique d'origine génétique. A l'heure actuelle, des déficits enzymatiques ont ainsi pu être mis en évidence au niveau de différentes étapes du métabolisme du glycogène.

Avec LESTRADET (64) nous adopterons donc une classification physiologique, remontant pas à pas les différentes étapes du métabolisme du glycogène.

I - ANOMALIES DE LA SYNTHÈSE DU GLYC OGENE

Les perturbations portant sur les enzymes intervenant dans la synthèse du glycogène, rares, encore discutées par la plupart, réalisent en fait

le contraire d'une surcharge glycogénique, elles entrent néanmoins dans le cadre des glycogénoses telles que nous les avons définies (anomalie quantitative du glycogène) et comportent d'ailleurs des anomalies biologiques qui les rapprochent des autres glycogénoses.

- L'absence de phospho-glucomutase

a été envisagée dans certaines formes de glycogénose à prédominance musculaire (I4) mais n'a pas été prouvée. Il ne pourrait s'agir que d'une insuffisance partielle, l'absence totale étant en pratique incompatible avec la vie car rendant impossible toute adaptation rapide du métabolisme.

- L'absence de glycogène-synthétase

a été rapportée dans quelques observations récentes (LEWIS et SPENCER - PEET en 1963, PARS et Coll. en 1965). Il s'agissait dans chaque cas de jeunes enfants présentant une hypoglycémie sévère avec troubles neurologiques, et décédés en bas-âge. Le taux de glycogène était très bas dans les différents tissus.

Il faut noter que l'activité de la glycogène-synthétase doit être étudiée immédiatement après un repas ou après une perfusion de glucose (5). En effet son absence est normale dans le foie d'un sujet à jeun, car il s'agit d'un enzyme activable par le glucose-6-phosphate et par l'insuline.

- L'absence d'enzyme branchant ou amylo-1-4 $\rightarrow$ 1-6 transglucosidase (glycogénose type IV, amylopectinose).

a été décrite pour la première fois par ANDERSEN en 1952, sans que le déficit enzymatique soit prouvé. De rares cas ont été publiés depuis. La maladie se présente comme une cirrhose rapidement accompagnée de signes graves d'hypertension portale : splénomégalie, ascite, hémorragies par varices œsophagiennes en particulier. Les tests hépatiques sont très perturbés; la glycémie est variable mais le plus souvent normale. La mort survient dans les premières années.

L'étude histochimique montre la présence de dépôts de glycogène dans le foie, la rate et les autres organes du système réticulo-endothélial. Mais le taux du glycogène dans le foie est faible, et sa structure

est anormale, peu ramifiée, ressemblant à l'amylo-pectine. Cet aspect avait d'emblée fait évoquer un déficit en enzyme branchant, mais cette hypothèse était contestée par HERS qui, du fait de la prédominance de la surcharge, dans le tissu réticulo-endothélial, suggérait un déficit de la dégradation par l'alpha-amylase d'oligo-saccharides d'origine intestinale (44). Récemment, en 1966, la preuve d'un déficit en amylo-I-4 $\rightarrow$ I-6 transglucosidase fut apportée par B. ILLINGWORTH - BROWN et D. H. BROWN.

II - ANOMALIES DE LA DEGRADATION PHOSPHOROLYTIQUE DU GLYCOGENE

a) - Absence de phosphorylase

Les phosphorylases étant différentes dans le foie et dans le muscle, il existe à priori deux maladies liées au déficit de l'un ou l'autre enzyme

- Déficit en phosphorylase musculaire (type V de Cori, Maladie de Mac ARDLIE).

Cette maladie rare, décrite pour la première fois par Mac ARDLIE en 1951, se manifeste habituellement de façon tardive et progressive, par des crampes musculaires douloureuses à l'effort, avec raideurs musculaires et myoglobinurie épisodique. Plus tardivement, se développent une impotence musculaire et une amyotrophie.

Le fait biologique fondamental est l'absence de formation d'acide lactique par le muscle au cours de l'effort ou après administration d'adrénaline, traduisant le trouble de la glycogénolyse. Par contre tous les tests biologiques pratiqués dans les glycogénoses hépatomégaliques sont normaux.

La biopsie musculaire montre une surcharge nette ou modérée en un glycogène de structure normale, des lésions histologiques du muscle peuvent apparaître au cours de l'évolution.

Les études enzymologiques montrent l'absence de phosphorylase musculaire, alors que les phosphorylases hépatique et leucocytaire sont normales.

L'affection paraît due à un gène rare, récessif. autosomique.

Il faut, semble-t-il, ranger à côté de cette glycogénose musculaire de MacARDLE d'autres formes ayant les mêmes caractéristiques cliniques et biologiques, mais sans anomalie de la phosphorylase musculaire. Dans un cas de THOMSON a été évoqué un déficit en phospho-glucose-mutase mais il existait également in vitro un défaut de production d'acide lactique à partir du glucose-6-phosphate et du fructose-1,6-phosphate. Un déficit en phospho-fructo-kinase a été rapporté chez 3 malades d'une même famille par TARUI.

- L'absence ou la diminution d'activité de la phosphorylase hépatique (maladie de HERS, glycogénose type VI, glycogénoses types VII, VIII et IX). doit déterminer à priori une surcharge en un glycogène de structure normale, une glycémie à jeûn normale, mais une tendance à l'hypoglycémie lors d'un jeûne prolongé ou à l'effort. Le tableau clinique est donc celui d'une hépatomégalie avec des manifestations d'hypoglycémie et d'acidose rares et modérées. Il peut exister une hyperlactacidémie le plus souvent modérée et une hyperuricémie. La réponse au galactose est normale.

C'est bien à ce tableau que correspondaient différents cas décrits en 1959 et chez lesquels HERS avait pu montrer une diminution de l'activité phosphorylasique hépatique alors que la phosphorylase musculaire était normale (type VI). Par la suite il apparut que, dans des observations analogues, le déficit enzymatique était très variable, le taux de phosphorylase restant parfois dans les limites de la normale. Si bien qu'on admit que ce type de glycogénose ne pouvait être défini par le seul critère enzymatique, mais "par un contexte clinique, l'accumulation dans le foie d'un glycogène normal et l'absence de tout autre déficit enzymatique" (44).

Cependant, l'existence, dans la plupart de ces cas, d'une épreuve au glucagon normal avait fait émettre, dès 1964, l'hypothèse d'un déficit, non pas tant de la phosphorylase elle-même, que de son activateur physiologique normal : le glucagon.

Récemment HUG et Coll. (47) ont voulu isoler, sous le type VIII, une forme particulière de glycogénose comprenant une surcharge glycogénique hépatique, des troubles neurologiques à type de spasticité et détérioration mentale progressive, une excrétion excessive des catécholamines.

Chez cet enfant, les auteurs ont noté une diminution de la phosphorylase hépatique qui était ramenée à des valeurs normales lors d'une nouvelle biopsie, quelques minutes plus tard après administration de glucagon (48). Cette constatation vient à l'appui de l'hypothèse précédente et serait en faveur d'un défaut de "mise en route" du système de la phosphorylase hépatique. L'interprétation de l'augmentation des catécholamines est discutée (21).

Le type IX (47) serait caractérisé par une diminution de l'activité de la phosphorylase hépatique qui ne peut être ramenée à des valeurs normales "in vivo" par le glucagon, alors que cette activité apparaît "in vitro" en présence d'un système d'activation.

Si l'interprétation de certaines anomalies observées dans ces deux dernières observations reste discutée (en particulier l'aspect observé en microscopie électronique dans le tissu cérébral du type VIII), il n'en reste pas moins que l'étude des perturbations de l'activation de la phosphorylase et de la sécrétion du glucagon, maintenant favorisées par la possibilité de dosage du glucagon, constitue une voie de recherche importante.

Signalons que quelques cas ont été décrits, comportant une surcharge musculaire associée à la surcharge hépatique (98) (glycogénose type VII). Il existerait peut-être dans ces formes des perturbations de la phosphorylase-b-kinase musculaire (46).

b) - Absence d'enzyme débranchant ou amylo-1-6-glucosidase (glycogénose type III, malade de FORBES, limite-dextrinose).

C'est en fait à ce type qu'appartenaient les 2 premiers cas décrits de glycogénose hépatique. Elle constitue une des deux causes les plus fréquentes de surcharge glycogénique.

Le tableau clinique est celui d'une hépatomégalie constatée dès l'enfance, avec des manifestations hypoglycémiques apparaissant fréquemment après un jeûne prolongé, ou un effort, alors que la glycémie à jeûn reste dans les limites de la normale dans la plupart des cas. L'atteinte muscu-

laire est souvent latente et ne donne qu'exceptionnellement lieu à des manifestations myopathiques. Il peut exister une cardiomégalie modérée.

Les caractéristiques biologiques de cette glycogénose sont les suivantes : l'épreuve au galactose est normale; l'épreuve au glucagon est habituellement normale lorsqu'elle est pratiquée quelques heures après un repas; par contre pratiquée après un jeûne de plus de 8 heures, elle montre une réponse glycémique faible ou nulle.

L'évolution est relativement paisible, après les premières années souvent émaillée d'accidents hypoglycémiques sévères. La croissance est normale ou peu entravée; le développement psycho-moteur n'est pas perturbé (22).

La surcharge glycogénique intéresse non seulement le foie, mais aussi les muscles, les érythrocytes et les leucocytes, elle est faite d'un glycogène de structure anormale, à branches courtes, voisine d'une dextrine limite. L'étude enzymatique montre l'absence d'amylo-4-6 glucosidase dont toutes les activités sont habituellement perturbées in vitro (limite dextrinose A); dans certains cas une certaine activité de l'enzyme (portant sur la possibilité d'incorporer du glucose en 1-6 sur le glycogène) peut persister dans le muscle seulement (limite dextrinose B), ou dans le foie seulement (limite dextrinose C).

L'affection se transmet selon le mode récessif autosomique (36).

III - ABSENCE DE GLUCOSE-6-PHOSPHATASE (Glycogénose type I de Cori, Maladie de VON GIERKE, glycogénose hépato-rénale).

Contrairement aux 2 formes précédentes où l'accumulation de glycogène est directement en rapport avec le bloc enzymatique en cause, dans la glycogénose par absence de glucose-6-phosphatase, la surcharge glycogénique n'est que la conséquence du désordre fondamental de ce type de glycogénose : l'absence de libération de glucose à partir de la cellule hépatique entraînant une hypoglycémie chronique grave. Il en résulte une sollicitation chronique des centres régulateurs hypothalamique, hypophysaire et corticosurrénal, avec libération accrue des éléments de réserve (acides

aminés, glycérol, FFA) et, au niveau du foie, accélération de toutes les réactions de la néoglucogénèse. La synthèse glycogénique est très augmentée, s'accompagnant d'une surcharge lipidique. L'action de la phosphorylase, activée par le glucagon (dont la libération est accélérée par l'hypoglycémie chronique) libère, à partir de ce glycogène, du glucose 1-phosphate qui, ne pouvant servir à former du glucose, contribue à l'hyperlactacidémie; mais ensuite l'action de l'enzyme débranchant normal permet la libération de 8 à 10% de glycogène sous forme de glucose libre.

Du fait de l'augmentation de la masse de glycogène et de l'accélération de son renouvellement, du glucose libre est ainsi libéré en quantités suffisantes pour fournir à l'organisme le minimum glucosé vital, dans les conditions de base. Par contre une demande supplémentaire ne pourra pas être satisfaite, et l'hypoglycémie se démasquera alors, accompagnée d'une cétose importante. Cette accélération du "turn-over" du glycogène rend compte de l'absence d'accumulation du glucose-6-phosphate qui a été longtemps discutée(9)(76)(100)(91).

C'est comme nous l'avons dit précédemment, le 1er déficit enzymatique décrit (17).

Le tableau clinique est dominé par l'hépatomégalie souvent considérable, la morphologie particulière associant obésité facio-tronculaire et fonte musculaire des membres, les manifestations d'hypoglycémie et d'acidose, fréquentes, d'autant plus sévères que plus précoces et pouvant révéler la maladie dès la période néo-natale (83). Il faut y ajouter une particulière fréquence des infections respiratoires aggravant l'acidose, et la possibilité de troubles hémorragiques.

L'étude biologique met en évidence des perturbations profondes du métabolisme des lipides (51) et surtout des glucides.

- Hypoglycémie à jeûn, pouvant atteindre des chiffres très bas, voisins de zéro, et s'accompagnant d'une cétonurie quasi-permanente.

- Hyperlipémie avec hypercholestérolémie, augmentation des bêta-lipoprotéines, des acides gras libres et des corps cétoniques.

- Acidose métabolique, liée essentiellement à l'accumulation d'acide lactique et d'acides cétoniques. La lactacidémie élevée s'accompagne en général d'une hyperuricémie (54).

- Absence d'élévation de la glycémie lors des épreuves au glucagon, à l'adrénaline, au galactose per os ou intra-veineux, au fructose, à la dihydroxyacétone, ces tests fonctionnels étant d'importance capitale pour préciser le trouble fondamental.

L'évolution est en général sévère, et la mort fréquente dans l'enfance du fait de l'acidose, des infections respiratoires ou des dégâts cérébraux causés par les poussées répétées d'hypoglycémie.

La surcharge glycogénique se produit au niveau du foie, accompagnée d'une surcharge lipidique très importante parfois prédominante (52), mais aussi du rein (dont l'augmentation de volume peut-être notée à la radio, mais dont les fonctions sont habituellement normales) et de la muqueuse intestinale dont un prélèvement (par biopsie à la sonde, facile à réaliser) permettrait le dépistage des hétérozygotes. Le diagnostic de certitude est apporté par la biopsie hépatique qui montre l'accumulation d'un glycogène de structure normale. L'absence de glucose-6-phosphatase est en règle complète, les déficits partiels étant, selon HERS, dus à des phosphatases non spécifiques.

Il semble, d'après l'étude des cas familiaux, que cette affection se transmette selon le mode récessif autosomique.

IV - ANOMALIES DE LA DEGRADATION HYDROLYTIQUE DU GLYCOGENE : ABSENCE DE MALTASE ACIDE INTRA-LYSOSOMIQUE (glycogénose type II, maladie de Pompe, glycogénose généralisée ou cardio-musculaire).

La I^{ère} forme, décrite par POMPE en 1932, était dominée par l'atteinte cardiaque, avec une cardiomégalie considérable, et une atteinte musculaire généralisée avec hypertrophie musculaire (la langue en particulier), la mort se produisant en règle avant 1 an par insuffisance cardiaque et respiratoire. Par la suite il apparut que l'atteinte cardiaque pouvait être au

second plan derrière un tableau d'amyotonie congénitale (38), ou même que l'affection pouvait se présenter comme un syndrome myopathique sans atteinte cardiaque initiale. Une hépatomégalie habituellement modérée peut exister, rarement à l'état isolé ou prédominant (6).

Les examens biologiques fonctionnels ne montrent aucune des perturbations habituellement rencontrées dans les glycogénoses hépatomégaliqes, mais il peut exister une augmentation des enzymes sériques d'origine musculaire. A l'examen électrique des muscles, on note des signes d'atteinte myogène et neurogène.

L'étiologie commune des formes cardiomégaliqes et neuromusculaires fut prouvée par la découverte par HERS en 1963 d'un déficit enzymatique identique : l'absence de maltase acide intralysosomique, aboutissant à un encombrement progressif du protoplasme cellulaire. Bien que le déficit enzymatique paraisse uniforme, l'accumulation intra-vacuolaire d'un glycogène normal peut être très inégale d'un tissu à l'autre, et même d'un endroit à l'autre à l'intérieur d'un même tissu (4), sans qu'il soit possible actuellement d'expliquer ces variations. L'existence dans certaines observations d'une surcharge intracytoplasmique à côté de la surcharge intralysosomique ne peut recevoir non plus d'explication actuellement.

Quoiqu'il en soit, cette affection se situe dans un domaine nosologique très éloigné des autres glycogénoses et doit être rapprochée des autres maladies de surcharge par absence d'un enzyme lysosomique (maladie de Gaucher, maladie de Tay-Sachs, etc...).

Elle se transmet selon le mode récessif autosomique.

RESTENT 2 PROBLEMES PARTICULIERS :

I.- Les glycogénoses avec plusieurs déficits enzymatiques (1-13-78-96)

De nombreuses publications font état de déficits enzymatiques différents associés chez un même malade, ou existant chez les membres d'une même famille. Ces faits ont été contestés par certains auteurs et doivent être interprétés avec prudence, en effet :

- Certains enzymes, comme la glucose-6-phosphatase et la phosphorylase sont extrêmement fragiles et peuvent être altérés s'ils n'ont pas subi dès leur prélèvement les préparations adéquates. Ainsi HERS d'une part (44) HUIJING et VAN CREVELD (100) d'autre part ont pu dans de nombreux cas, en refaisant les dosages avec les précautions nécessaires, affirmer qu'il n'existait en fait qu'un seul déficit enzymatique.

- Dans d'autres cas, il peut s'agir d'un manque d'activation de l'enzyme in vivo par insuffisance de substrat : ainsi dans une observation associant un déficit complet d'amylo-1-6 glucosidase, et un déficit partiel de glucose-6-phosphatase, MOSES et Coll. montrèrent que ce dernier pouvait être corrigé par l'administration de triamcinolone (72).

2.- Les glycogénoses sans déficit enzymatique reconnu :

De nombreux cas ont été publiés dont la plupart, constitués par des glycogénoses hépatomégaliqes, ont été rangés dans le type VI selon la définition donnée par HERS et ILLING WORTH.

Certaines formes cependant doivent être individualisées :

- les glycogénoses hépatiques avec tubulopathie complexe proches du syndrome de De Toni-Debré-Fanconi (7-8-56-77). La double atteinte hépatique et rénale fait d'emblée évoquer un déficit en glucose-6-phosphatase, cependant les épreuves biologiques montrent des perturbations plus proches de celles rencontrées dans la glycogénose type VI. Des études approfondies n'ont pas permis (77) d'expliquer les phénomènes d'hypoglycémie. A noter une mauvaise reprise hépatique du galactose, inhabituelle dans toutes les autres glycogénoses hépatomégaliqes.

- Deux autres cas rapportés par GUTMAN et Coll. (40) d'une part, SALLE et Coll. d'autre part, (84) et comportant tous deux une cirrhose, sont actuellement inclassables.

- Enfin quelques observations de glycogénose hépatique présentent, avec des activités enzymatiques normales, le même tableau clinique et biologique que celui que nous avons retrouvé chez Christophe.K...

Nous allons faire un bref résumé clinique de chacune de ces observations, les résultats des examens biologiques et des études enzymatiques seront regroupés dans un tableau d'ensemble.

IV -- RESUME DES OBSERVATIONS

DE LA LITTERATURE

OBSERVATION N° 1

LOWE, SOKAL et Coll. publient en 1959 l'observation d'un enfant blanc mâle de 10 mois (67-68-93).

Dans la fratrie, deux frères plus âgés sont décédés dans l'enfance avec une hépatomégalie et le diagnostic de glycogénose hépatique avait été établi chez l'un d'entre eux.

Dès les premiers mois de la vie, une hépatomégalie est notée; cette augmentation de volume du foie va s'accroître progressivement et, jointe à des épisodes de vomissements avec irritabilité, justifier l'admission à l'âge de 10 mois.

Les résultats des différents examens complémentaires, et en particulier des dosages enzymatiques sont résumés dans les tableaux suivants.

L'évolution n'a pas été publiée.

OBSERVATION N° 2

Cas rapporté par BRIGGS et HAWORTH en 1964 (II).

Fille née le 5 Février 1961.

Mère 33 ans. Pas de consanguinité des parents.

Grossesse et accouchement normaux. P.N. = 4200 g, T = 51 cm. P.C.=34,3 %

Dès les premières heures de la vie, l'enfant présente des troubles respiratoires (polypnée ++, 1 apnée), une irritabilité, des convulsions répétées, enfin une hépatomégalie rapidement croissante (3 cm sous le rebord costal à la 30^e heure, 6 cm le 5^e jour). Tous ces signes, joints à la découverte d'une hypoglycémie profonde ($< 0,10\text{g/l}$ le 5^e jour) et de corps cétoniques dans les urines, amèneront à pratiquer très rapidement les examens qui conduiront à affirmer le diagnostic de glycogénose avant le 7^e jour.

Durant les 18 premiers mois, elle présente, souvent favorisées par une infection des voies respiratoires supérieures, plusieurs attaques sévères d'acidose avec hypoglycémie et hyperlactacidémie, réagissant assez bien aux perfusions de solution glucosée à 10°/°, aux repas fractionnés toutes les 2 heures, et à l'ACTH. Mais le traitement continu de prednisone qui sera poursuivi sans interruption de 6 à 18 mois (d'abord à la dose de 2,5 mg × 3, puis 2,5 mg × 2 par jour) n'empêchera pas la répétition de ces accidents hypoglycémiques. Par contre l'enfant devient obèse, et en même temps présente un retard mental important avec microcéphalie.

A 16 mois apparaissent des hématuries, qui vont se répéter à l'âge de 20 mois avec élimination de plusieurs calculs d'acide urique. Un traitement de fluoromestérone entrepris à l'âge de 18 mois ne modifie en aucune façon les stigmates essentiels de la maladie.

A 36 mois, l'enfant fait à la suite d'une infection respiratoire un épisode d'acidose aiguë, et meurt quelques heures après son admission à l'hôpital.

OBSERVATION N° 3

Rapportée par MARCHI, BERIO, BERTOLETTI et NORDIO (70).

Z... Gian Carlo, hospitalisé à la clinique pédiatrique de l'Université de Genova, à l'âge de 13 mois.

- Dans les antécédents : vomissements dès la période néo-natale
abdomen globuleux constaté dès les premières semaines.

- A 7 mois : convulsions généralisées à l'occasion desquelles est découverte une hépatomégalie.

- Par la suite, la répétition de la symptomatologie émétique, l'arrêt de la croissance pondérale, l'augmentation progressive du volume du foie justifient l'hospitalisation à l'âge de 13 mois.

- L'examen clinique à cette date note : pâleur cutanéomuqueuse, retard de développement staturo-pondéral, hypotonie et hypotrophie musculaires

généralisées, augmentation de volume de l'abdomen dû à une hépatomégalie s'étendant jusqu'à l'hypocondre gauche.

L'évolution n'a pas été publiée. Le traitement n'est pas connu.

OBSERVATION N° 4 :

Rapportée par FRANCOIS et Coll. (3I-32-8I).

B... Paulette, âgée de 23 mois lors de l'hospitalisation.

Antécédents familiaux : pas de consanguinité ni d'antécédent pathologique notable chez les ascendants. 7^e enfant d'une fratrie de 9. Deux des enfants sont décédés : le 1^{er} à l'âge de 8 mois au cours d'un épisode aigu fébrile d'étiologie non précisée, le 2^e est mort dans un tableau d'hémiplégie gauche, puis droite, avec HTA sévère (diagnostic de glyogénose hépatorenale porté à la vérification).

Chez cette enfant née normalement au terme d'une grossesse normale, l'hospitalisation est motivée par :

- 3 épisodes hématuriques, survenus à l'âge de 12, 21 et 22 mois.
- un retard de développement moteur.
- un abdomen volumineux noté par les parents dès l'âge d'un an.
- des manifestations fonctionnelles sévères faites de crises sudorales majeures, agitation ou profond abattement (sans jamais de convulsion), accès de pâleur, et souvent polypnée rapide, le tout évoquant des malaises hypoglycémiques.

- L'examen à l'entrée note :

- . retard statural (71 cm = -4 D.S.) et pondéral (9,400 kg = - 2 D.S.)
- . retard moteur (marche non acquise) mais développement psychique normal.
- . faciès poupin. Gracilité musculaire et discrète hypotonie, contrastant avec une augmentation de volume de l'abdomen due à une hépatomégalie considérable.
- . transpiration abondante quasi en permanence dont témoigne la présence de sudamina. Apathie, anorexie et odeur acétonique de l'haleine.

- . Manifestations hypoglycémiques déjà signalées, liées au jeûne, qui ne peut excéder 4 à 5 heures durant la journée.
- . De plus hypertension artérielle (entre II et I5 pour la maxima).

L'évolution fut suivie sur 4 ans durant lesquels l'enfant reçut en permanence un régime fait de 6 repas régulièrement espacés de 4h avec suppression du jeûne nocturne. A ce régime fut associé, de façon discontinue mais sur de longues périodes (36 mois sur l'ensemble de l'évolution), du glucagon retard injecté en 3 fois en même temps qu'un repas.

L'action propre du glucagon-retard sera étudiée ultérieurement.

L'évolution générale durant cette période comprit : une amélioration du retard statural avec tendance à l'obésité; une amélioration des manifestations hypoglycémiques, avec dans les derniers mois semble-t-il une amélioration de la tolérance au jeûne, une diminution de l'hépatomégalie.

OBSERVATION N° 5 :

Rapportée par Mlle REQUIEN dans sa thèse récente (81).

Marc B... est le frère de la malade précédente, né I5 jours avant terme. P.N. = 3,300 kg pour une taille de 49 cm. Signes de souffrance cérébrale néonatale à la 24^e heure.

Aucune manifestation anormale jusqu'à l'âge de 5 mois où il est hospitalisé pour "une infection des voies aériennes supérieures résistant au traitement antibiotique."

Les constatations cliniques sont alors :

- Retard staturo-pondéral : 5 kg pour une taille de 59 cm (- 3 DS).
- Léger retard psycho-moteur.
- Faciès cushingoïde.
- Enorme hépatomégalie atteignant l'ombilic.
- L'observation, durant le Ier mois, mit en évidence des manifestations cliniques évocatrices d'hypoglycémie : transpiration abondante, accès de polypnée, agitation, abattement.

L'évolution fut suivie sous un régime fait de 6 puis 7 repas régulièrement espacés, auquel fut adjoint de façon discontinue mais par période de 3 ou 4 mois du glucagon-retard administré en 3 injections coïncidant avec un repas.

Cette évolution fut marquée par la répétition d'accidents hypoglycémiques graves, surtout fréquents sous glucagon-retard, la persistance du retard staturo-pondéral, l'aggravation du retard psycho-moteur.

L'enfant est décédé à l'âge de 26 mois d'un coma hypoglycémique avec troubles végétatifs secondaires.

OBSERVATION N° 6

Signalée simplement par SENICR et LORIDAN, dans un article se référant au métabolisme du glycérol (89-90).

L'histoire de la maladie n'est pas connue et la plupart des examens complémentaires ne sont pas publiés.

Les seuls renseignements à notre disposition sont :

Enfant Y.B... âgé de 1 an, 10 mois lors de l'hospitalisation :

- . parents cousins-germains
- . retard statural (T : 77 cm soit - 2,5 DS)
avec obésité (Pds 14,800kg soit +2DS par rapport à l'âge
+4DS par rapport à la taille)
- . Jeûne très mal supporté, avec chute rapide de la glycémie nécessitant la prise de repas espacés toutes les 2 heures nuit et jour.
- . Epreuve au glucagon : aucune élévation de la glycémie.
- . Epreuve au glycérol I.V. (faite 90' après un repas).
 - . Disparition rapide du glycérol (témoignant de son utilisation rapide).
 - . Aucune élévation de la glycémie qui continue à s'abaisser comme lors du jeûne normal.
 - . Taux élevé de lactate sanguin .
- . Epreuve au glycérol per os: a dû être arrêtée à la 45^e minute du fait de la chute de la glycémie.

- L'étude enzymatique faite après biopsie hépatique montre des activités enzymatiques normales :

- . Glycogène : 7,7 g p.100 g de tissu humide
- . Glucose-6-Phosphatase : 540 puis 648 μ g P/100mg
- . Phosphorylase : 19,3 μ m $\ddot{o}$ les P/mn/g
- . Amylo-1-6-glucosidase : 0,02 % Glucose C 14 incorporé/mg/h.

Dans le muscle : Glycogène : 0,82 g/100g de tissu.

L'évolution et le traitement ne sont pas connus, sinon la nécessité de repas toutes les 2 heures avec suppression du jeûne nocturne.

	K. Christophe ♂	Observation n°1 ♂	Observation n°2 ♀	Obse
<u>Métabolisme des Glucides :</u> Glycémie	< 0,40 g/l si jeûne > 4 h	0,10 à 0,16 g/l si jeûne > 4 h	< 0,50 g/l si jeûne > 3 h	0,35 à 0 (dur)
R.A. et pH	< 35 vol. si glycémie < 0,40 pH 7,35 à 7,43 si jeûne : 3 heures		Acidose aiguë en cas de jeûne prolongé. RA : 3,7 mEq après 9 h. de jeûne	RA : 9,2 jeûne p. Signe d' madl)
Lactacidémie	14,6 à 72 mg % si jeûne : 3 heures	40 à 128 mg % après jeûne de 4 à 10 h.	Hyperlactacidémie pouvant atteindre 192 mg % si jeûne > 3 heures	76,5 mg Jeûne pr + hyper jeûn : 7
Cétonurie	+ à + en début d'hospitalisation		Fréquente	
Epreuve de charge en glucose	Par voie orale : - hyperglycémie norm. Diminution de la lactacidémie Par voie IV : Utilisation normale du glucose avec retour au chiffre initial au bout d'une heure (K = 2,7)	En perfusion IV (5g/h) Bonne utilisation du glucose. Chute de la lactacidémie de 50 %	Par voie orale : Courbe d'hyperglycémie normale.	Courbe per os n
Epreuve au galactose per os ou IV	5 épreuves IV Elev. nulle ou modérée de la glycémie Elévation modérée de lactacidémie	1 épreuve IV Pas d'élévat. de glycémie. Elev. modérée de lactacidémie	1 épreuve per os Pas d'élévat. de la glycémie	1 épreuve Pas d'él glycémie
Epreuve au glucagon	Elevat. minime de la glycémie. Elev. nette de la lactacidémie	Elévat. légère de la glycémie (0,16 à 0,30) Elévat. de la lactacidémie (98 à 146)	Pas d'Elevat. de glycémie. Elévat. légère de la lactacidémie (67 à 89) Interruption de l'épreuve car signes d'acidose	Elévation glycémie
Epreuve à l'adrénaline	Pas d'élévat. de glycémie, Elévat. modérée de lactacidémie (14,6 à 18,1)	Pas d'augmentation de la glycémie en 1 h	Pas d'élévat. de la glycémie au bout de 1 h.	

Observation n° 3 ♂	Observation n° 4 ♀	Observation n° 5 ♂
0,85 g/l à jeûn (se ?)	0,18 à 0,60 g/l si jeûne 2 à 9 h. <0,50 g/l si jeûne >4 h.	<0,25 g/l si jeûne >8 h
mEq/l après prolongé acidose (Kuss-	11 à 49 vol. pH: 7,26 à 7,39, jeûne 2 à 9 h RA : <35 vol. si gly- cémie <0,50	RA >43 vol. pour jeûne: 8 h. pH abaissé (jusqu'à 7,25)
% à jeûn. prolongé 114 mg% hyperglycémie à mg %	39 à 128 mg% pour jeû- ne de 2 à 9 h (avec bon- ne corrélation entre son et la de glycémie et RA)	18 à 45 mg% si jeûne : 8 h.
	Fréquente	
l'hyperglycémie normale	En perfusion IV : pen- dant 3 h : coefficient K = 2,1 (bonne capacité à métaboliser le glucose) Lactacidémie : baisse de 128 à 74 mg% en 3 h, puis chute à 12 mg % les 45' suivantes	
per os élevat. de la :	1 épreuve per os Pas d'élévat. de la gly- cémie. Elevat. franche de lactacidémie (80 mg% à 120 mg%)	1 épreuve per os Glucosémie ≈ 0 après 3 h 30. Pas d'élévat. notable de la lactacidémie.
n minime de la 3 (7 mg%)	Pas de modification de la glycémie à jeûn ou 2h après un repas.	A jeûn : Pas d'élévat. de la glycémie Elévation franche de lacta- cidémie (18,9 à 44,7) pH 7,20 après 1 h 2h après un repas : Elévat. minime de gly- cémie. Baisse de lactacidé- mie (30 à 18,75 mg % en 1 h)

	K. Christophe ♂	Observation n°1 ♂	Observation n° 2 ♀	Obs
<u>Métabolisme des Lipides :</u>				
Lipides totaux	19 g/l	7,96 g/l	21 g/l	15
Cholestérolémie	2 g/l	7,66 g/l	3,25 g/l	4,
NEFA	1,15 mEq/l			Elévat poprot
<u>Explorations hépa- tiques :</u>				
Complexe prothromb.	Normal			
Tests de floculation	Légèrement perturbés		Normaux	Pertur ves de le (Har
Albuminémie	Normale			
Electrophorèse des protides	Hyper α globulinémie			
Enzymes sériques - transaminases - Aldolases	Augmentées Augmentées			Augme Augme
<u>Explorations rénales</u>				
Radio des reins	Augmentation du volume des reins (abdomen sans préparation + UIV)		Augmentation du volume des reins	Augme rénale 1,2
Urines : - Albumine	0		0	
- Sucre	0			+ après
- Amino-acidurie	Normale			Norma
- Autres signes			Elimination d'un calcul d'ac. urique + 1 héma- turie.	
Clearance à la créa- tinine	31 ml/mn			
Urée sanguine	0,25 g/l		0,22 g/l	Norma
Uricémie	54 mg/l à 70 mg/l		95 mg/l à 102 mg/l	
Bilan phospho-calci- que :	Normal			

Observation n° 3 ♂	Observation n° 4 ♀	Observation n° 5 ♂
1,70 g/l	12 à 14 g/l	12 g/l
15 g/l	2, 42 g/l	2, 50 g/l
ion des bêta lipoprotéines	Elévation des bêta lipoprotéines	↗ avec augmentation des phospholipides et des triglycérides
	Normal	
stabilité des épreuves de stabilité colloïdale (Mac Lagan)		
	Hyper α_2 globulinémie	Elévation nette des α_2 globulines, plus modérée des gamma globulines
fréquences et inversées		Normales
augmentation ombres s (UIV+RPNO)	Reins très augmentés de volume (H : 5 vertèbres)	
	Protéinurie physiologique	
à les repas		
le	Normale	
	Ionogramme urinaire normal.	
	166 ml/mn	
le		0,26 g/l
	90 mg/l à 125 mg/l en début d'hospitalisation	
	Normal	Normal

	K. Christophe ♂	Observation n° 1 ♂	Observation n° 2 ♀	Ot
<u>Explorations hormonales :</u>				
- Cortisol	Taux plasmatique 20 µg/100 ml (technique de Moore : N : 18,8 ± 6,5)			
- 17 céto Stéroïdes urin. (N : 0,4 à 6 mg/24 h)				
- 17 OH stéroïdes (N : 0,25 à 2,5 mg/24h)	0,20 mg/24 h			
- Corticoïdes cétogéniques en C17 (N : 1 à 8 mg/24 h)				
Hormone de croissance	9 mµg/ml (N: 2)			
Catécholamines urinaires (N : 10 à 100 gamma/24h)	27 gamma/24 h			
<u>Biopsie hépatique :</u>			Examen fait par Dr. B. Illingworth-Brown	
Glycogène % du poids humide	7 %	8,6 %	10 % structure normale	9, struc
<u>Dosages enzymatiques</u>	Examen par Pr. Hers	Méthode de Cahill, Zottu, Earle		Exan
- Phosphorylase	17 U/g (Nl : 15 à 30)	418 µmoles P/g/30mn (normale : 200 à 500)	Normale	19
- Glucose-6-phosphatase	7 U/g (Nl : 2 à 10)	267 µmoles P/g/30 mn (normale : 150 à 300)	382 et 390µg P/100 mg/h (50 à 60 % de norm.)	6 U
- Amylo-1-6- glucosidase			Normale	
Hydrolyse dextrine- Limite	0,9 U/g (Nl : 1,20)	L'incubation d'une coupe de la biopsie en présence de glucagon a entraîné la mobilisation d'une quantité significative de glucogène, témoignant de la stimulation in vitro de la glycogénolyse par le glucagon		0,6
Incorporation de glucose C 14	194 U/g (N: 150)			
- Maltase acide	0,56 U/g (Nl : 0,7)			0,4
G-6-P deshydrogénase			Normale	
Phospho glucomutase.				
<u>Biopsie musculaire :</u>				
Glycogène		0,19 %	0,8 %	0,
Phosphorylase (N:50 à 100)				43
Amylo 1-6-glucosidase				Nor
Maltase acide				No1

Observation n° 3 ♂	Observation n° 4 ♀	Observation n° 5 ♂
	Secrétion de Cortisol 16,3 mg/m2/jour (Laboratoire Pr. Bertrand: N1 : 11,7 mg/M2/j)	
	0,1 mg/ 24 h.	
		0,35 mg/24 h
	0,8 mg/24 h	
	100 gamma/l	
		Examen par Lab. Pr. Cotte
5 % ure normale	6, 8 %	7, 1 % structure normale
en par Pr. Hers	Examen par Pr. Hers	
U/g	15 U/g	11 U/g
/g	5,2 U/g	4 U/g
U/g	125 %	0,21 U/g 37 U/g
U/g	0,9 U/g	0,4 U/g
		60 U (N : 20 U)
8 %	1,4 %	
U/g	39 U/g	
male	0,03 %	
male	0,5 U/g	

V - INTERPRETATION PHYSIOPATHOLOGIQUE DE CES OBSERVATIONS

Dans les observations de la littérature, de même que chez notre malade, le diagnostic de glycogénose hépatique, soupçonné cliniquement, a été confirmé par l'étude anatomo-pathologique d'un prélèvement biopsique, et surtout par le dosage du glycogène qui a montré un taux de glycogène compris entre 6,8 et 10°/° du poids humide du foie.

Les valeurs normales du glycogène hépatique chez l'enfant restent encore assez imprécises ; OCKERMAN donne le taux de 6°/° comme limite supérieure de la normale, pour HERS le diagnostic de glycogénose peut être difficile à porter lorsque le taux est inférieur à 10°/°. C'est le cas dans nos observations, mais il faut remarquer, pour l'interprétation de ces résultats, que l'estimation est faite par rapport au poids humide des tissus, si bien que, compte tenu de la surcharge lipidique importante le taux de glycogène ainsi mesuré est certainement inférieur au taux réel. Du fait de ce risque d'erreur, certains auteurs ont pensé que la référence à l'ADN ou au RNA (acide ribonucléique) serait sans doute préférable (5-13).

Le diagnostic de glycogénose hépatique est donc établi dans ces différentes observations. Les études enzymologiques dosant les différentes activités enzymatiques actuellement connues, ont montré pour chaque cas qu'il n'existait aucune des perturbations habituellement responsables des glycogénoses. Nous nous trouvons donc devant des observations de glycogénose hépatique sans déficit enzymatique reconnu, dont il existe de nombreuses autres publications, comme nous l'avons déjà signalé. Si nous avons isolé ces 7 observations c'est qu'elles présentent un tableau clinique et biologique commun dont l'analyse détaillée va nous permettre de montrer qu'elles se comportent en tous points comme des glycogénoses de type I (absence de glucose-6-phosphatase).

I - SUR LE PLAN CLINIQUE

Le tableau est dominé par la gravité des manifestations fonctionnelles liées à l'hypoglycémie et à l'acidose. C'est chez le malade de BRIGGS et HAWORTH que la maladie est de révélation plus précoce, dès la période néo-natale, associant d'emblée troubles respiratoires et accidents convulsifs qui, joints à l'hépatomégalie, imposent le diagnostic de glycogénose avant le 7^e jour. Chez notre malade, ainsi que dans les observations n° 1 et 3, les manifestations initiales sont représentées par des vomissements d'apparence banale, ceux-ci vont persister chez le malade de LOWE, seulement accompagnés d'irritabilité; des convulsions vont apparaître à 5 mois chez notre malade, à 7 mois chez le malade n° 1. La symptomatologie convulsive va être particulièrement marquée chez Christophe. La 1^{ère} malade de FRANCOIS ne présente pas de convulsions, mais des "malaises" fréquents et graves avec agitation ou abattement, pâleur importante et crises sudorales. Des manifestations analogues vont être notées chez son frère pendant le 1^{er} mois d'observation alors que rien n'avait été signalé en milieu familial. Chez ces deux enfants, comme chez notre malade, l'existence quasi-constante de sueurs profuses témoigne de l'hypoglycémie chronique.

Partout on insiste sur la fréquence des troubles respiratoires, témoins de l'acidose, se manifestant dès que le jeûne se prolonge (polypnée, respiration de Kussmaul). L'odeur acétonique de l'haleine a été notée à plusieurs reprises dans l'observation n° 4.

A ces troubles respiratoires doit être rattachée la fréquence des infections respiratoires particulièrement remarquable chez notre malade.

- Le retard statur pondéral est noté dans notre observation, ainsi que chez les malades n° 2,3,4 et 5. Une malnutrition, l'hypercorticisme réactionnel sont invoqués dans les glycogénoses pour expliquer ces troubles du développement. Il faut en rapprocher les modifications morphologiques de type Cushingoïde, la gracilité musculaire avec hypotonie signalées chez ces mêmes malades.

Dans notre observation, le maintien d'un régime régulièrement réparti toutes les 3 heures, assurant une certaine stabilité de la glycémie et une meilleure nutrition, a permis une reprise remarquable du développement

statur pondéral; nous y reviendrons. Chez Paulette et Marc B... des constatations identiques ont été faites, sans que cependant le retard soit comblé.

- L'hépatomégalie est partout considérable, mais isolée sans caractère distinctif.

- Un retard psycho-moteur est signalé chez notre malade ainsi que chez le malade n° 5 et dans l'observation de BRIGGS et HAWORTH où il s'associe à une microcéphalie. Etant donnée l'absence de traumatisme néo-natal (et, dans le dernier cas, le périmètre crânien étant normal à la naissance), il semble que ces anomalies puissent être mises sur le compte des accidents hypoglycémiques répétés. Ceci est bien prouvé chez notre malade, où le quotient de développement, atteignant les chiffres les plus bas au moment où les crises convulsives étaient les plus fréquentes, est remonté lorsque celles-ci se sont espacées.

Quelques autres manifestations cliniques particulières retrouvées seulement dans une ou deux observations, sont par elles-mêmes évocatrices, dans le cadre des glycénoses d'un déficit en glucose-6-phosphatase.

- Les hématuries, signalées dans les observations n° 2 et 4. Dans le 1er cas l'élimination à l'âge de 20 mois, lors de la 2^e hématurie macroscopique, d'un petit calcul d'acide urique, apporte la preuve de l'origine de cette hématurie. Chez la malade n° 4, toutes les investigations tant rénales qu'hématologiques, (plaquettes, bilan de la coagulation) sont restées négatives. L'hypothèse la plus vraisemblable semble néanmoins également celle d'une lithiase urique liée à l'hyperuricémie dont nous reverrons plus loin la signification, mais qui semble surtout fréquente dans les glycénoses type I.

De signification certainement différente sont les manifestations hémorragiques apparues récemment et transitoirement chez notre malade, où les examens complémentaires ont montré un TS allongé avec numération des plaquettes normales. Nous reviendrons ultérieurement plus en détail sur leur possible interprétation.

- Une hypertension artérielle a été signalée chez la malade n° 4 et dans notre propre observation, la TA systolique montant jusqu'à 15 à un

certain moment de l'évolution pour s'abaisser ensuite. Il faut rappeler par ailleurs qu'un frère aîné de la malade de François est décédé dans un tableau d'hémiplégie avec HTA sévère, le diagnostic de glycogénose n'ayant été fait qu'à la vérification. La 1ère hypothèse pour expliquer cette HTA est celle d'un hypercorticisme surrénal ou d'un hyperfonctionnement médullaire réactionnel à l'hypoglycémie. Dans l'observation n° 4 le taux de cortisolémie a été trouvé une fois élevé, chez notre malade, il n'existe pas d'argument biologique formel en faveur de cette hypothèse, mais il faut signaler que les dosages hormonaux ont pu être pratiqués en dehors d'une période d'hypoglycémie, le régime ayant déjà été institué avec les résultats que nous reverrons. Notons que l'HTA n'est pas un signe habituellement rencontré dans les glycogénoses, quelques cas rares ont été décrits dans les glycogénoses type I mais survenant après une longue évolution (53 - 55).

AU TOTAL

Toutes ces observations se présentent comme des glycogénoses hépatomégaliqes graves, dont les manifestations remontent aux premiers mois de la vie, dont la symptomatologie fonctionnelle est dominée par la sévérité des troubles respiratoires liés à l'acidose et des accidents hypoglycémiques pouvant retentir sur le développement psycho-moteur.

La sévérité de l'évolution, très évocatrice, dans le cadre des glycogénoses hépatomégaliqes, d'un déficit en glucose-6-phosphatase, a entraîné la mort dans 2 des observations (malades n° 2 et 5). Plusieurs décès familiaux sont également signalés; chez certains d'entre eux, le diagnostic de glycogénose a pu être fait, mais sans étude enzymatique. Une consanguinité est notée dans 2 observations (n° 4-5 et 6). Le frère et la sœur étudiés par FRANÇOIS et REQUIEN représentent les 2 seuls cas familiaux certains. Il s'agit donc d'une affection familiale sans que cette constatation ne puisse préjuger en aucune façon du déficit enzymatique responsable.

II - C'EST DONC ESSENTIELLEMENT SUR LES EXAMENS BIOLOGIQUES que vont reposer les arguments fondamentaux permettant, dans ce type de glycogénose, de localiser le déficit au niveau de la glucose-6-phosphatase. Les épreuves

explorant le métabolisme des hydrates de carbone sont les plus importantes et représentent une première étape capitale dans le diagnostic du type d'une glycogénose (2-26-100).

Dans toutes ces observations, le jeûne est très mal supporté, s'accompagnant d'une hypoglycémie profonde avec hyperlactacidémie et cétonurie. Partout lorsque la durée du jeûne dépasse 5 heures, parfois beaucoup plus précocement, la glycémie descend au-dessous de 0,50g/l; des chiffres fréquents et répétés de 0,10 à 0,50 g/l sont notés, parfois même la glycémie est indosable. Cette hypoglycémie s'accompagne d'une acidose métabolique franche avec chute de la R.A. souvent inférieure à 35 volumes, parfois même décompensée. Cette acidose métabolique est liée essentiellement à l'hyperlactacidémie qui peut atteindre des chiffres considérables (128 mg /100ml dans l'observation de FRANCOIS, 192 mg°/° chez le malade n° 2); bien que beaucoup plus modérée chez notre malade, il existe presque toujours une assez bonne corrélation entre la durée du jeûne et l'augmentation du taux d'acide lactique.

Ces malades se montrent donc incapables de maintenir une glycémie de base satisfaisante dès que la durée du jeûne dépasse 4 à 5 heures, parfois moins, la limite tolérable étant particulière à chaque malade. Ce n'est certes pas faute de réserves glycogoniques hépatiques. L'existence de l'hyperlactacidémie, croissante avec la durée du jeûne, semble montrer que la dégradation du glycogène en excès est possible mais qu'elle aboutit à la formation non de glucose mais d'acide lactique.

L'épreuve de charge en glucose

a pour but, non pas de préciser le trouble biologique fondamental, mais d'étudier la capacité d'utilisation du sucre par l'organisme. Après administration par voie orale, on note chez notre malade, ainsi que dans les observations n° 2 et 3, des courbes d'hyperglycémie sensiblement normales. La lactacidémie, dosée chez notre malade au cours d'une des épreuves, s'abaisse de façon notable.

L'administration du glucose par voie intra-veineuse rapide chez notre malade ou en perfusion dans les observations n° 1 et 4, apporte la preuve

de la bonne capacité de l'organisme à métaboliser le glucose. Dans le dernier cas on a noté une chute progressive de l'acide lactique sanguin au cours de l'épreuve, se poursuivant même après l'arrêt de la perfusion : l'utilisation métabolique du glucose apporté par voie veineuse a donc freiné la dégradation du glycogène qui en pareil cas donne une élévation de l'acide lactique.

- L'épreuve au galactose est considérée comme une épreuve-clé pour la détermination biologique du déficit enzymatique d'une glycogénose puisqu'elle est susceptible de faire la part entre le déficit en glucose-6-phosphatase et celui portant sur les autres enzymes de la glycogénolyse. En effet, le galactose, administré par voie orale, ou mieux par voie intra-veineuse selon la technique proposée par SCHWARTZ (86) suit normalement la voie galactose-4-P, UDP-galactose, UDP-glucose, glucose-4-P, glucose-6-P, à partir duquel est formé du glucose. Quand la glucose-6-phosphatase est présente on observe donc, après injection I.V. en 3 minutes de 1 g de galactose par kg de poids, une montée de la glycémie en 15 minutes, ce n'est qu'en cas de déficit de la glucose-6-phosphatase que le glucose-6-phosphate, qui ne peut être transformé en glucose, suit la voie de la glycolyse avec formation d'acide lactique en excès.

L'épreuve au galactose a été pratiquée dans toutes nos observations, soit par voie orale, soit par voie veineuse. Dans tous les cas, il n'existe aucune élévation de la glucosémie. L'étude de la lactacidémie n'a été signalée que dans les observations n° 1, 4 et 5 et a donné des résultats variables : absence de modification significative de la lactacidémie chez le malade n° 5, faible élévation de l'acide lactique dans l'observation n° 1, c'est seulement chez l'enfant Paulette, n° 4, que l'absence d'hyperglycémie s'accompagne d'une élévation importante de la lactacidémie.

Notre observation comporte plusieurs épreuves de charge en galactose, toutes par voie I.V. Dans toutes les épreuves, la vitesse de disparition du galactose est tout à fait normale, puisque le taux de galactosémie est redevenu pratiquement nul avant la 50^e minute : ce fait témoigne de la reprise hépatique rapide de cet hexose.

Dans 3 des épreuves, il n'existe aucune élévation de la glycémie; la 4^e montre une élévation glycémique modérée à la 10^e minute; la 5^e seule est nettement discordante par l'existence d'une flèche hyperglycémique élevée à 1,88g/°° à la 5^e minute, la glycémie initiale était de 1,25g/l. Ces résultats ne sont en aucune façon contradictoires avec l'hypothèse que nous soutenons d'un bloc au niveau de la glucose-6-phosphatase et peuvent s'expliquer de la façon suivante :

- Si le galactose suit habituellement la voie métabolique que nous avons signalée, il peut aussi être orienté vers une de ses voies de synthèse : le glycogène en particulier (5), à partir duquel l'action de l'enzyme débranchant, suivant et complétant celle de la phosphorylase, détermine la libération de glucose libre, d'où la possibilité d'une légère élévation de la glucosémie.

- L'utilisation de cette longue voie métabolique ne peut cependant expliquer un pic glycémique aussi élevé que celui existant dans la 5^e épreuve, surtout survenant 5 minutes seulement après l'administration I.V. de galactose. La précocité de ce pic rend également douteuse l'hypothèse que le bloc métabolique supposé au niveau de la glucose-6-phosphatase ait pu être précocément forcé. Une explication peut-être avancée, faisant intervenir le rôle du stress. L'enfant en effet, du fait de son hospitalisation prolongée et des nombreux examens qu'il avait subis, était devenu à la fin de son séjour extrêmement inquiet, surtout devant tout nouveau prélèvement sanguin. La décharge d'adrénaline, provoquée par le choc de l'examen, stimule de façon spécifique la phosphorylase musculaire, et, partant la glycogénolyse au niveau du muscle, avec, sous l'action de l'amylo-1-6-glucosidase, libération d'une quantité suffisante de glucose libre pour créer à l'intérieur de la cellule une pression de glucose capable de bloquer la reprise périphérique du glucose (65) circulant, d'où élévation importante de la glycémie. Le caractère très passager de cette poussée hyperglycémique la glycémie 10 minutes après le début de l'épreuve étant déjà redescendue au chiffre initial, 50 minutes plus tard. atteignant les chiffres habituels après 4 heures de jeûne, est très en faveur de cette interprétation.

Dans les 5 épreuves pratiquées, on note une élévation du taux d'acide lactique qui reste cependant modérée.

Par conséquent chez tous ces malades, l'administration de galactose n'entraîne qu'une augmentation minime ou nulle de la glycémie; l'élévation, modérée ou importante, du taux d'acide lactique prouve que la voie métabolique du galactase arrive certainement au stade de glucose-6-phosphate et semble bien ainsi témoigner d'un bloc portant au niveau de la transformation du glucose-6-phosphate en glucose.

- L'épreuve de charge en fructose est d'un moindre intérêt du fait de la longueur de la voie métabolique de cet hexose rendant compte des résultats irréguliers de l'épreuve, et de l'existence, même chez le sujet normal, d'une forte hyperlactacidémie, d'où les difficultés d'interprétation. Cette épreuve n'a été pratiquée que chez notre malade et dans l'observation n° 3 où elle a déterminé une élévation nette de la lactacidémie, avec discrète augmentation de la glycémie à la 30^e minute pouvant s'expliquer de la même façon que celle obtenue par l'épreuve de SCHWARTZ.

- L'épreuve au glucagon, injecté par voie intra-musculaire à la dose de 1 mg par m² de surface corporelle, entraîne normalement une élévation de la glycémie à 150% de sa valeur initiale au bout de 30 à 40 minutes, sans hyperlactacidémie (58).

Ce test a été pratiqué dans toutes les observations et donne des résultats concordants: comme chez notre malade où l'épreuve a été répétée à de nombreuses reprises, il n'existe aucune élévation, ou une élévation minime de la glycémie, alors que la lactacidémie, dans tous les cas où elle a été dosée, s'élève de façon notable.

On peut en conclure que la stimulation de la glycogénolyse, du fait de l'activation de la phosphorylase par le glucagon, n'aboutit qu'à accroître l'hyperlactacidémie, ce qui peut s'expliquer par l'impossibilité pour l'organisme de former du glucose à partir du glucose-6-phosphate. La faible élévation de la glycémie parfois constatée serait alors liée à la libération de glucose libre par l'enzyme débranchant.

- L'épreuve à l'adrénaline, pratiquée chez notre malade et dans les observations n° 1 et 2, n'a entraîné aucune élévation de la glycémie; la lactacidémie, mesurée chez Christophe, a subi peu de modification.

En fait, il semble, d'après les travaux de SOKAL (92) que cette épreuve ne soit pas d'un grand intérêt dans l'exploration biologique des glycogénoses hépatiques, l'adrénaline étant incapable, aux doses utilisées lors de ce test, de stimuler la phosphorylase hépatique et, partant, d'activer la glycogénolyse, au niveau du foie.

- Deux épreuves, préconisées dans l'étude biologique des glycogénoses, n'ont été pratiquées ni chez notre malade, ni dans les observations de la littérature.

- L'épreuve à la dihydroxyacétone (39) administrée per os à la dose de 1 g/kg, n'entraîne aucune élévation de la glycémie en cas d'absence de glucose-6-phosphatase. Cette épreuve, qui explore une partie de la voie empruntée par le fructose, suscite la même critique que l'épreuve au fructose, et doit tout son intérêt à l'étude de la vitesse de disparition de cette substance du sang des sujets testés, où elle circule normalement pendant 1 heure environ.

QUEST a constaté dans les glycogénoses une augmentation très nette de la vitesse d'utilisation qu'il attribue à la rapide transformation en glycogène par le foie, ou à l'oxydation directe au niveau des tissus privés de glucose.

- Une autre épreuve fait appel à la perfusion intra-veineuse d'alcool (éthanol) qui, comme l'ont montré LOWE et Coll. (69) est métabolisé très rapidement par le foie des glycogénoses type I, avec augmentation ou maintien de la glycémie, diminution de la lactacidémie, amélioration de la réponse hyperglycémiant au glucagon, utilisation normale du galactose.

Pour expliquer cette propriété, les auteurs suggèrent l'activation d'une voie métabolique inconnue, ne faisant pas intervenir la réduction de DPN.

Par contre, chez notre malade, a été réalisée une épreuve préconisée récemment par SENIOR et LORIDAN (88-89) pour l'exploration biologique des troubles du métabolisme des hydrates de carbone : l'épreuve au glycérol.

Selon ces auteurs, l'intérêt de ce test est qu'il explore de façon préférentielle la voie néoglucogénétique, le métabolisme du glycérol se faisant après phosphorylation dans le foie, vers la formation de glucose et de glycogène, alors que la dégradation en acide lactique est minime chez le sujet normal (contrairement à ce qui se passe notamment avec le fructose). La rapidité d'utilisation du glycérol serait l'indice d'une activation de la voie néoglucogénétique. Chez notre malade, on a noté une bonne utilisation du glycérol, l'absence d'élévation de la glycémie, une élévation de la lactacidémie qui témoigne ainsi d'une accélération du "turn over" du glycogène.

AU TOTAL, toutes ces épreuves d'exploration du métabolisme des hydrates de carbone, donnent des résultats absolument concordants: malgré des réserves glycogéniques supérieures à la normale, faites d'un glycogène de structure normale, le foie se montre incapable de maintenir la glycémie à des chiffres normaux après la période post-prandiale. Cependant la glycogénolyse est possible comme en témoigne l'élévation du taux d'acide lactique à jeûn, et surtout lors de l'épreuve au glucagon; chez le malade de LOWE, on a pu mettre en évidence de façon directe la mobilisation d'une quantité significative de glycogène par incubation d'une coupe de la biopsie en présence de glucagon (68). Les mécanismes de lutte contre l'hypoglycémie fonctionnent normalement comme le prouve indirectement l'élévation du cholestérol, des lipides totaux et des acides gras non estérifiés rendant compte de la mobilisation des graisses à partir des tissus adipeux en vue d'une néoglucogénèse active. L'élévation des aldolases et des transaminases témoigne également d'un accroissement de la néoglucogénèse (102-19). L'élévation de la phosphoglucomutase notée dans l'observation n° 5 va dans le même sens (31).

L'hyperuricémie peut être la preuve d'un catabolisme excessif des purines (29), mais est sans doute liée surtout à l'hyperlactacidémie dont il a été démontré qu'elle augmente la réabsorption tubulaire de l'acide urique, avec diminution de sa clearance (54).

La preuve directe de la mise en jeu des hormones hyperglycémiantes a été apportée chez la malade n° 4 par l'existence d'une augmentation de la sécrétion de cortisol; dans cette élévation interviendrait également un trouble de la fonction hépatique de dégradation des hormones cortico-surrénales (37) dont pourrait témoigner une diminution de l'élimination urinaire des 17-OH stéroïdes. Chez notre malade, le taux de cortisol plasmatique a été trouvé normal;

Par contre il existe une élévation du taux d'hormone de croissance qui aurait la même signification (bien qu'on ait signalé un taux normal d'hormone de croissance dans les glycogénoses type I). (18)

Il n'existe par ailleurs aucun signe d'hyperinsulinisme : le dosage radio-immunologique de l'insuline montre des chiffres normaux, et l'insulinémie s'élève normalement après ingestion de glucose. Les épreuves à la tolbutamide et à la L-leucine ne montrent aucune chute brutale de la glycémie (61) mais la diminution progressive régulière normalement observée au cours du jeûne.

Dans ces conditions, il semble difficile de localiser le déficit responsable de l'hypoglycémie ailleurs qu'au niveau de la conversion du glucose-6-phosphate en glucose, c'est-à-dire de ne pas incriminer, malgré les dosages enzymatiques, une absence d'activité in vivo de la glucose-6-phosphatase.

III - La localisation du déficit au niveau de la glucose-6-phosphatase rend compte :

- de l'intégrité musculaire : l'hypotonie et la gracilité musculaires fréquemment notées chez ces petits malades peuvent être la conséquence de l'hypercorticisme; mais, dans tous les cas où elle a été pratiquée, la biopsie musculaire a montré un taux de glycogène normal, et les dosages enzymatiques se sont également révélés normaux.

- de l'augmentation de volume des reins : notée chez notre malade, ainsi que dans les observations n° 2,3 et 4. C'est habituellement le seul signe notable retrouvé dans les glycogénoses type I, l'absence de l'enzyme normalement localisé dans les cellules tubulaires proximales ne donnant que rarement le tableau d'une tubulopathie. Il n'existe dans aucune des observations rapportées, de signe de tubulopathie. Chez notre malade, la seule perturbation rénale rencontrée est une clearance à la créatinine anormale, mais les conditions de mesure en ont été discutables, et ce n'est pas par ailleurs l'indice d'une atteinte tubulaire. La biopsie rénale n'a été pratiquée dans aucune de nos observations.

- La glucose-6-phosphatase n'a pas été non plus étudiée par biopsie intestinale.

- La signification des manifestations hémorragiques survenues dans notre observation doit être discutée ici. Une tendance hémorragique indiscutable a été signalée dans de nombreuses observations de glycogénose type I, et a pu être rapportée dans certains cas à une thrombopathie (60). Par la suite l'existence d'une activité glucose-6-phosphatasique dans les plaquettes a été mise en évidence chez le sujet normal, et la thrombopathie attribuée de ce fait à un déficit en glucose-6-phosphatase. Cependant la constatation de manifestations hémorragiques dans d'autres types de glycogénose a conduit à discuter cette interprétation, et l'existence d'une activité vraiment spécifique a été mise en doute dans les plaquettes (100). On a incriminé alors l'action sur le métabolisme plaquettaire des différents troubles métaboliques secondaires au déficit enzymatique hépatique (94).

Dans notre observation, aucune exploration poussée n'a été faite (les signes hémorragiques étant apparus alors que l'enfant avait regagné depuis peu son milieu familial après une longue hospitalisation et ces manifestations étant restées bénignes et transitoires). On ne peut donc émettre que des hypothèses, en sachant qu'il existait seulement en TS allongé avec chiffre des plaquettes normal. La survenue brutale de ces manifestations hémorragiques, à un stade déjà tardif de l'évolution (3 ans $\frac{1}{2}$) et leur caractère très transitoire reste difficilement explicable par un trouble enzymatique permanent. Il est de même difficile d'incriminer l'action sur le métabolisme plaquettaire de l'hypoglycémie chronique, alors que les manifestations en cause sont apparues au moment où les signes hypoglycémiques étaient déjà moins marqués. Cependant l'étude de l'activité glucose-6-phosphatasique au niveau des plaquettes reste une voie de recherche importante.

Il ne faut cependant pas oublier la possibilité d'une origine hépatique à ces manifestations hémorragiques. Les fonctions hépatiques sont habituellement peu perturbées dans les glycogénoses type I, comme l'ont montré nos différentes observations, mais il n'en reste pas moins que les cellules hépatiques se trouvent distendues par l'accumulation, souvent en quantité importante, de glycogène et de lipides, et que leur fonctionnement peut s'en trouver perturbé.

VI - DISCUSSION DES DONNEES ENZYMOLOGIQUES

Nous nous trouvons donc devant un tableau de glycogénose hépatique, confirmé par l'étude histochemique des prélèvements biopsiques, où la localisation du trouble fondamental au niveau de la transformation du glucose-6 phosphate en glucose, c'est-à-dire au niveau de la glucose-6-phosphatase, déjà fortement soupçonnée sur le tableau clinique, se trouve confirmée de façon formelle par tous les examens biologiques. La surprise fut donc grande (et nous l'avons vécu particulièrement chez notre malade), de trouver dans toutes ces observations une activité glucose-6-phosphatasique normale *in vitro*.

A la suite de la 1^{ère} observation de LOWE et SOKAL en 1959, la discussion avait porté essentiellement sur la validité et la spécificité des données enzymologiques (67). Cette double certitude semble être acquise actuellement moyennant un certain nombre de précautions portant d'une part sur le prélèvement, la préparation et la conservation des tissus, d'autre part sur la détermination de l'activité enzymatique elle-même.

I - LES TECHNIQUES DE PRELEVEMENT BIOPSIQUE ET DE PREPARATION TISSULAIRE

sont actuellement bien codifiées. Les tissus prélevés, séparés de toute trace de sang ou de produit chimique, doivent être immédiatement congelés et le rester lors de leur transport. Leur conservation dans la carbo-glace est ainsi possible pendant un temps prolongé.

Au laboratoire, les extraits tissulaires utilisés pour les études enzymatiques sont également préparés suivant des techniques précises, tendant à préserver le plus possible l'activité enzymatique spécifique; c'est ainsi que les homogénats sont préparés actuellement dans une solution de sucrose et EDTA (95) qui, plus que l'eau distillée primitivement utilisée, maintient stable l'activité de la glucose-6-phosphatase.

Toutes ces techniques sont très importantes du fait de la fragilité extrême de la glucose-6-phosphatase (ces remarques étant d'ailleurs valables également pour la phosphorylase) et rendent compte de l'altération possible de ces enzymes lors des manipulations préalables à l'étude enzymatique. C'est ainsi, comme nous avons déjà eu l'occasion de le signaler, que HERS a pu, en répétant les analyses sur tissu frais, redresser certains diagnostics de déficits polyenzymatiques (44).

De toutes façons, comme on vient de le voir, l'erreur se fait plutôt à ce stade dans le sens de la disparition de l'activité enzymatique.

II - LES METHODES DE DOSAGE : reposent habituellement sur la détermination du phosphate libéré par hydrolyse de glucose-6-phosphate; une faible quantité de phosphate inorganique ainsi formée est produite par l'action de phosphatases non spécifiques; il est possible de la déterminer, et donc de faire les corrections nécessaires, en se plaçant dans les conditions précises de pH et de température inactivant l'enzyme spécifique (qui sont différentes de celles inactivant les autres phosphatases). Cette correction est d'ailleurs vérifiée par un 2^e contrôle comportant l'incubation avec du bêta-glycéro-phosphate (95).

C'est la technique de HERS (44), l'unité de glucose-6-phosphatase se définit alors par la quantité d'enzyme qui hydrolyse par minute 1 micromole de glucose-6-phosphate; déduction faite de l'activité de la phosphatase acide sur le substrat (valeurs normales dans le foie : 2 à 10 unités par gramme de tissu frais).

Dans les différentes observations de la littérature, les dosages ont été faits dans des laboratoires spécialisés, et suivant des techniques analogues à celles que nous avons décrites. Dans les observations n° 3 et 4, comme chez notre malade, les études enzymatiques ont été effectuées à Louvain par le Pr. HERS lui-même; dans l'observation n° 5, les analyses ont été faites dans le laboratoire du Pr COTTE à Lyon suivant les techniques mêmes utilisées à Louvain. Deux contrôles ont été faits chez notre malade, et les résultats en ont été absolument concordants.

Il semble donc que toutes les précautions ont été prises, et qu'on puisse affirmer que l'activité dosée est bien celle de la glucose-6-phosphatase, et que celle-ci est normale in vitro. Il faut donc admettre l'existence d'une inhibition in vivo de l'activité glucose-6-phosphatasique qui se trouble libérée au cours des techniques de prélèvement et de dosage.

Cette inhibition peut se concevoir de différentes façons :

I.- Elle peut cesser dès le prélèvement biopsique; le fragment tissulaire se trouvant alors séparé de l'ensemble de l'organisme. Il s'agirait dans ces considérations d'un inhibiteur circulant qu'il serait possible de rechercher dans le sérum du malade. Cette première hypothèse peut ainsi ouvrir la voie à une série de recherches tendant à prouver l'existence d'une éventuelle activité inhibitrice du sérum du malade.

La nature de cet éventuel inhibiteur peut actuellement donner lieu à toutes les suppositions : hormone, métabolite, enzyme etc... Son action inhibitrice pourrait se faire soit directement sur l'enzyme, soit indirectement sur l'un des systèmes d'activation normal de l'enzyme. Les systèmes d'activation de la glucose-6-phosphatase sont encore mal connus, on sait que l'activité enzymatique est stimulée par certains facteurs diététiques notamment le jeûne (57), alors qu'un excès de glucose l'inhibe; des facteurs hormonaux peuvent également influencer l'activité dosable de la glucose-6-phosphatase dans le foie normal : les hormones cortico-surrénales stimulent l'activité enzymatique, alors que l'insuline l'inhibe. D'autres substances, métabolites, médicaments (3), agissent également dans l'un ou l'autre sens. Certains auteurs (80) ont, de ce fait, émis l'hypothèse que la glycogénose type I serait due, non pas à une absence véritable de l'enzyme, mais résulterait de l'incapacité à convertir une forme inactive en une forme active (28). Ceci ne reste encore qu'à l'état de supposition. Par ailleurs il faut noter que les hormones cortico-surrénales en particulier semblent avoir plutôt un rôle d'induction (103), par stimulation de la biosynthèse enzymatique hépatique, en effet leur action est inhibée en particulier par la puromycine ou l'actinomycine qui sont des inhibiteurs spécifiques de la synthèse protéique (102 - 104).

L'action d'un éventuel inhibiteur, pourrait se faire non pas sur un des systèmes d'activation de l'enzyme, mais directement sur l'enzyme lui-même. De nombreuses substances inactivant l'enzyme par action directe sur son centre actif sont connues *in vitro* (95); leur intérêt apparaît surtout lorsqu'il s'agit de prouver pour la 1^è fois l'existence d'une activité spécifique dans un tissu nouvellement testé; c'est de cette façon qu'on a pu affirmer l'existence d'une activité glucose-6-phosphatase spécifique dans la muqueuse jéjunale humaine normale. Par ailleurs des études récentes sur le rat ont montré l'inhibition de la glucose-6-phosphatase par des agents se liant spécifiquement aux ions métalliques (74), ce qui a permis de suggérer la présence d'un ion métallique lié à une protéine au centre actif de l'enzyme. La nature de la glucose-6-phosphatase en effet n'est pas actuellement connue. Des études analytiques sont difficiles du fait qu'il a été impossible d'obtenir jusqu'à présent un haut degré de purification de l'enzyme. La connaissance de la nature chimique de l'enzyme apporterait peut-être une lumière dans la recherche d'un inhibiteur possible.

Mais il semble qu'un inhibiteur puisse agir sur l'activité enzymatique, non seulement par action sur le centre actif, catalytique de l'enzyme, mais par action sur un autre point de l'enzyme, intervenant de façon spécifique dans la régulation de l'activité enzymatique (79) : le centre régulateur ou allostérique. La fixation de l'inhibiteur sur ce centre régulateur déterminerait des phénomènes d'allostérie des modifications de la conformation de l'enzyme, en réalisant par exemple une dissociation ou une orientation nouvelle des différentes subunités dont l'interaction conditionne l'activité enzymatique.

Ces différentes hypothèses, qui font intervenir la présence d'un inhibiteur sont purement spéculatives jusqu'à maintenant.

2.- Par contre la réalité du phénomène d'allostérie intervenant dans la modification *in vivo* de l'activité d'un enzyme a été apportée par des expériences faites par MUNKRES et WOODWARD sur des mutants de Neurospores (73). L'activité étudiée était celle de la malate déhydrogénase (MDH), enzyme lié aux mitochondries. Ces auteurs ont pu montrer par étude de l'activité enzymatique spécifique (affinité pour le malate) que cette activité était identique, chez les prototrophes et les mutants, lorsque les liaisons mito-

chondriales étaient complètement rompues, alors que l'activité de l'enzyme encore lié aux mitochondries était très diminuée chez les mutants, ce qui suggérerait une altération fonctionnelle de la malate-déhydrogénase en rapport avec sa liaison mitochondriale.

Par ailleurs la protéine de structure de la mitochondrie ayant pu être isolée, il apparut qu'un mélange de cette protéine avec l'enzyme mutant entraînait une altération marquée de leur affinité pour le malate, alors que ce même mélange fait avec l'enzyme prototrophe était sans action sur l'activité enzymatique.

La preuve que cette modification de l'activité enzymatique du complexe enzyme-protéine de structure était en rapport avec une modification de sa conformation spatiale fut apportée par l'étude du spectre de polarisation fluorescente de ce complexe, donnant des informations concernant la taille et la forme moléculaire. En effet il apparut des différences évidentes entre les spectres de polarisation suivant que la protéine de structure était mise en présence de MDH mutant ou MDH prototrophe.

La preuve était ainsi faite que la modification de l'activité d'un enzyme in vivo peut-être en rapport avec une modification de sa conformation spatiale due à une anomalie de sa liaison avec la protéine de structure. Le même phénomène ou un phénomène analogue pourrait intervenir dans l'explication des faits que nous avons constatés.⁽³⁹⁾ In vivo liée aux microsomes la glucose-6-phosphatase subirait, du fait d'une liaison anormale avec la protéine de structure, une modification de sa conformation spatiale qui empêcherait l'activité enzymatique spécifique; lors des préparations et du broyage tissulaire nécessités par les dosages, cette liaison anormale serait rompue, l'enzyme reprendrait sa conformation spatiale normale, rendant compte de l'existence in vitro d'une activité glucose-6-phosphatase normale.

Cette hypothèse, qui repose sur des faits précis et vérifiés, semble la plus probable de celle que nous avons émises. Elle reste cependant à confirmer. L'allostérie est un phénomène important, qui pourrait donc intervenir de deux façons dans l'explication et l'interprétation de nos observations. Elle pourrait également par modification non de l'activité mais des propriétés physico-chimiques de l'enzyme, intervenir dans la compréhension des isoenzymes⁽⁹⁹⁾.

AU TOTAL

Si on admet, avec PARDEE et WILSON, que l'enzyme est fait de parties interdépendantes dont l'interaction conditionne l'activité enzymatique, on peut concevoir l'inhibition in vivo de la Glucose-6-Phosphatase de trois façons différentes, correspondant à une anomalie intervenant en l'un des trois points spécifiques de l'enzyme.

- soit action directe sur le centre actif de l'enzyme, empêchant l'activité catalytique spécifique. Cette hypothèse semble difficilement compatible avec la réapparition de l'activité enzymatique normale lors du dosage in vitro, à moins que l'inhibiteur n'agisse que sous une certaine concentration dans le milieu intérieur, justifiant ainsi l'étude de l'activité inhibitrice du sérum du malade;

- soit action sur le centre régulateur allostérique de l'enzyme dont le rôle est de modifier l'interaction ou l'orientation spatiale des différentes subunités, avec suivant les cas augmentation ou diminution de l'activité enzymatique. L'anomalie à ce stade peut porter soit sur l'existence d'un inhibiteur, soit sur l'absence d'un activateur spécifique (elle-même étant la conséquence d'une inhibition).

- soit enfin anomalie portant au point spécifique de l'enzyme où se fait la liaison avec la protéine de structure. Il suffirait en effet, d'après MUNKRES et WOODWARD, d'une mutation portant sur un ou quelques amino-acides en ce point spécifique, (cette mutation intervenant d'ailleurs aussi bien au niveau de la protéine de structure que de l'enzyme lui-même) pour déterminer, par l'intermédiaire d'une liaison anormale, une altération spatiale responsable de l'absence d'activité enzymatique. Cette dernière hypothèse est la plus compatible avec une réapparition de l'activité enzymatique lors du dosage in vitro puisque la structure de l'enzyme n'est pas modifiée au niveau du centre actif ni du centre activateur et que la liaison anormale avec la protéine de structure, seule responsable de l'inhibition, se trouve rompue lors des manipulations nécessitées par les dosages enzymatiques.

VII - PROBLEMES THERAPEUTIQUES

Le traitement de ce type de glycogénose, comme celui de toutes les glycogénoses par déficit en glucose-6-phosphatase, est essentiellement celui d'une hypoglycémie chronique. L'organisme étant incapable de maintenir, grâce à ses mécanismes régulateurs habituels, un chiffre de glycémie suffisant pour satisfaire ses propres besoins, ce chiffre de glycémie doit être maintenu par un apport alimentaire régulier de glucose, réalisé par des repas régulièrement espacés, toutes les 4 heures, 3 heures, voire même 2 heures comme cela a été nécessaire par le malade de SENIOR et LORIDAN. Cette multiplication du nombre des repas avec suppression du jeûne nocturne constitue donc le premier point essentiel du régime. L'intervalle maximum entre les repas est variable suivant les malades, et doit être déterminé par tâtonnement : il existe ainsi dans chaque cas un intervalle maximum au-delà duquel le risque de survenue d'accidents hypoglycémiques est trop grand. Ainsi chez notre malade les quelques tentatives d'espacement des repas de plus de 3 heures se sont toujours soldées par des échecs, confirmés numériquement par les épreuves de jeûne. Dans l'observation n° 5, une adaptation a dû être faite au cours de l'évolution, l'intervalle de 4h devant être ramené à 3h30.

Il faut insister ici sur le fait que la multiplication du nombre des repas ne doit pas s'accompagner d'une augmentation de la ration calorique qui doit rester normale pour l'âge. Ceci peut-être difficile à réaliser avec précision surtout en milieu familial, et explique sans doute en partie la tendance à l'obésité observée chez notre malade. Une constatation analogue a d'ailleurs été faite dans l'observation n° 4.

Mais les modifications qualitatives du régime sont également importantes comme cela a été constaté chez notre malade. Elles découlent des anomalies biologiques de ce type de glycogénose.

- Le glucose alimentaire doit être apporté sous une forme facilement assimilable : glucose, maltose, amidon ou glycogène.

- Le galactose et le fructose, et, partant, les disaccharides correspondants (saccharose et lactose) qui, comme nous l'avons vu lors des épreuves correspondantes, ne peuvent être convertis en glucose, doivent être réduits au minimum car ils n'ont pour effet que d'augmenter la lactacidémie, donc l'acidose (27).

- celle-ci doit de plus être combattue par un apport quotidien de 2 à 4 mEq/kg/j de bicarbonate de sodium

- le régime doit être pauvre en graisses

- l'apport protéidique doit être normal de façon à pouvoir assurer une croissance satisfaisante, mais il n'existe aucun intérêt ici, contrairement à la glycogénose par absence d'enzyme débranchant, de recommander des repas riches en protéines, puisque la néoglycogénèse est inefficace.

L'intérêt de cette adaptation qualitative a été prouvé chez notre malade par ses effets bénéfiques sur l'état clinique et biologique. Chez la malade n° 4, il a été constaté une hyperlactacidémie post-prandiale attribuée à un apport probable de galactose ou de fructose en quantité suffisamment importante dans le repas, ce qui montre de façon indirecte l'intérêt de ces mesures diététiques qualitatives.

Dans l'ensemble ce traitement diététique soulève quelques difficultés d'application du fait surtout de l'obligation de repas fréquents, même la nuit, aboutissant souvent à un refus de l'enfant. Il est d'ailleurs remarquable de constater qu'après l'installation de ce régime, les accidents convulsifs qui sont survenus chez notre malade ont eu lieu la plupart du temps au milieu ou à la fin de la nuit, coïncidant avec une opposition plus marquée de l'enfant à la prise d'alimentation troublant son repos nocturne.

Par contre il est tout aussi remarquable que l'installation de ce régime a permis à lui seul, chez notre malade, comme chez les malades de FRANCOIS, une reprise spectaculaire du développement staturo-pondéral. Par la suite, le traitement prolongé par le glucagon-zinc, chez ces 2 derniers malades, complique l'interprétation des résultats. Chez Christophe par contre il apparaît évident que le régime seul, correctement conduit

a permis dans cette glycogénose par ailleurs sévère, un développement staturo-pondéral tout à fait normal.

De même que le régime, les différentes thérapeutiques médicamenteuses ont pour but essentiel de lutter contre l'hypoglycémie, et, ce faisant, d'essayer d'allonger l'intervalle entre 2 repas de façon à pouvoir éviter la contrainte des repas très rapprochés, et à ménager le plus possible le repas nocturne. C'est pourquoi leur efficacité a été jugée essentiellement chez notre malade sur l'état clinique, les épreuves de jeûne et les épreuves d'hyperglycémie provoquée.

I - LE GLUCAGON

L'utilisation thérapeutique du glucagon, dans les glycogénoses par déficit au glucose-6-phosphatase, a été préconisée par LOWE et SOKAL (90-92) qui ont montré que son injection post-prandiale déterminait une hyperglycémie plus profonde et plus durable que le seul repas, et que les lactates sanguins, après une élévation transitoire, chutaient de façon notable pour se maintenir à des taux presque normaux pendant plusieurs heures. Ces effets bénéfiques, selon ces deux auteurs, pouvaient se prolonger pendant 8 heures lorsque le glucagon était injecté sous une forme retard.

L'action du glucagon-retard a été étudiée chez notre malade et chez les deux malades de FRANÇOIS, toujours associé au régime précédent.

Chez ces deux enfants, les effets biologiques et cliniques du glucagon-zinc ont été étudiés en détail, les résultats en ont été rapportés par FRANÇOIS (32) et par Mlle REQUIEN (81) dans sa thèse; ils ne sont pas concordants :

- Chez Paulette B... l'expérience semble avoir été nettement favorable. Dès les premiers essais du traitement, une amélioration s'est dessinée tant sur le plan clinique que sur le plan biologique (élévation sensible de la glycémie et de la R.A. après 4 h de jeûne, diminution importante de la lactacidémie). L'arrêt du traitement a entraîné une rechute tout aussi évidente. Par la suite, l'efficacité du glucagon-zinc a pu être jugée sur une période de 4 ans durant laquelle le traitement a été mené de façon

discontinue (environ 36 mois de traitement sur ces 4 années) l'enfant recevant 3 injections intra-musculaires de 2 mg de glucagon-zinc à 4h, 12h, 20h, coïncidant avec un repas :

. l'amélioration clinique a porté sur la disparition des accidents hypoglycémiques, la diminution du volume du foie, la nette poussée de croissance (le retard staturo-pondéral passant de - 4 DS à - 2 DS).

. l'amélioration biologique a été également importante, comportant l'élévation de la glucosémie post-prandiale, la diminution de l'hyperlactacidémie de plus de 50%, la normalisation de l'uricémie.

- Chez Marc B..., le glucagon-zinc a été utilisé de façon discontinue de février 67 à novembre 68 par périodes de 3 à 5 mois. L'enfant recevait 3 injections IM de 1 mg d'abord, 2 mg ensuite, chaque injection coïncidant toujours avec un repas. Les résultats n'en ont pas été, de loin, aussi favorables que chez sa soeur.

. Sur le plan clinique, si l'hépatomégalie a régressé de façon notable, la croissance staturo-pondérale n'a été influencée favorablement que durant une certaine période, et surtout les malaises hypoglycémiques ont été plus fréquents, obligeant à augmenter le nombre des repas de 6 à 7.

-- Sur le plan biologique : le glucagon-zinc augmente la glucosémie moyenne et la glucosémie post-prandiale, mais diminue peu l'hyperlactacidémie, d'ailleurs modérée dans les conditions de base, et n'a pas d'action notable sur l'hyperuricémie importante.

Signalons qu'un essai de traitement par le glucagon ordinaire administré en 3 injections à la fin d'un repas s'est soldé également par un échec.

Enfin l'accident hypoglycémique grave ayant entraîné malgré les traitements le décès de Marc est survenu alors que l'enfant se trouvait sous traitement par le glucagon-zinc.

- Chez notre malade : les essais thérapeutiques ont été beaucoup plus brefs, puisque la première tentative a porté sur une période de 3 semaines, la deuxième a duré 3 mois. Il faut par ailleurs noter que l'administration de glucagon-zinc a été faite soit en 2 injections coïncidant chacune avec

un repas, soit au contraire en 3 injections faites à intervalles réguliers de 8 h (8h - 16h - 24h) donc ne coïncidant pas forcément avec un repas puisque ceux-ci étant donnés à intervalles de 3 h selon l'horaire précédemment signalé (3h-6h-9h-12h-15h-18h-21h-24h). Dans ce dernier cas par conséquent, seule l'injection de 24h était faite en même temps qu'un repas, les autres ayant lieu soit 1h avant, soit 1h après. Les résultats obtenus ont été les suivants :

- Cliniquement : la seule amélioration a porté sur le volume de l'hépatomégalie, qui a régressé de 5 cm en 3 mois (mais il faut tenir compte du fait que le chiffre initial avait été mesuré après une courte période de corticothérapie). La croissance staturo-pondérale n'a été en aucune façon modifiée par le traitement. Par contre les malaises hypoglycémiques sont devenus plus fréquents, survenant aussi bien dans les 3 heures suivant un repas associé au glucagon qu'en dehors de ces circonstances supposées les plus bénéfiques.

- Biologiquement : certains résultats semblent pourtant favorables : les cycles glycémiques montrent 3h après un repas des chiffres moyens de glycémie plus élevés qu'avec le régime seul. Les épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale montrent toutes une élévation de la glycémie après glucagon-retard plus marquée et plus durable que celle qu'on obtenait avec le seul régime (que l'injection de glucagon-zinc soit d'ailleurs faite en même temps que le repas ou 1 heure avant).

- Par contre les chiffres moyens de lactacidémie semblent peu modifiés et une épreuve de jeûne montre une chute rapide de la glycémie après la 3^e heure.

Ces résultats sont donc proches de ceux obtenus chez le malade précédent.

Pour tenter d'expliquer ces résultats, il nous faut rappeler les conceptions actuelles du mode d'action du glucagon-zinc, telles qu'elles ont été exposées en détail par FRANCOIS (32) et par REQUIEN (81) dans sa thèse récente :

Lors des premiers essais thérapeutiques de glucagon-retard par LOWE et SOKAL ces auteurs font intervenir (68) dans l'amélioration de l'hyperglycémie post-prandiale, initialement, en même temps que l'afflux de glucose d'origine gastro-intestinale, l'accélération de la glycogénolyse hépatique par le glucagon; par la suite, la persistance de l'effet du glucagon entraîne un blocage de la synthèse du glycogène. Le glucose court-circuitant le foie, maintient la glycémie à un taux élevé, stimule la sécrétion d'insuline qui favorise son utilisation périphérique au niveau du muscle; la mobilisation des lipides cesse. La lactacidémie et le taux des NEFA diminuent.

FRANCOIS et REQUIEM ont mis l'accent sur l'effet insulino-sécréteur du glucagon, mis en évidence par SAMOLS, et lui font jouer un rôle capital dans l'amélioration des phénomènes biologiques. Pour ces auteurs, l'action simultanée du glucagon (stimulant la glycogénolyse) et de l'insuline (stimulant la synthèse de glycogène par action sur la glycogène synthétase) entraîne une accélération du "turn-over" du glycogène hépatique, déjà mis en jeu de façon permanente dans ce type de glycogénose, comme nous l'avons déjà signalé; il y a donc augmentation de la production de glucose libre par l'enzyme débranchant.

Par ailleurs l'insuline aurait une action propre, paradoxalement favorable chez ces enfants hypoglycémiques, en entraînant une meilleure utilisation périphérique du glucose. De ces 2 actions, il résulterait une mise au repos des mécanismes correcteurs de l'hypoglycémie avec en particulier diminution de la mobilisation des graisses et de la néoglucogenèse (diminuant la cétose et l'hyperlactacidémie).

Ces hypothèses permettent d'expliquer chez les 3 malades qui nous intéressent :

- La régression de l'hépatomégalie, par diminution des réserves glycogéniques (liée à l'accélération de la glycogénolyse), et peut-être diminution de la surcharge lipidique (81).

- L'élévation de la glycémie post-prandiale ou après épreuve d'hyperglycémie provoquée. Cependant l'insulino-sécrétion serait responsable d'une hypoglycémie secondaire, et pourrait ainsi expliquer la survenue d'accidents hypoglycémiques plus fréquents chez certains malades.

L'augmentation de l'insulinémie a été prouvée chez les 2 malades de FRANCOIS et REQUIEN. Chez notre malade, l'insulinémie n'a été dosée qu'une seule fois et montrait des chiffres normaux, avec une élévation normale au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. Par ailleurs un test à la L-leucine ne montrait aucune chute brutale de la glycémie, mais la chute progressive habituelle au cours d'un jeûne prolongé, ce qui témoigne de l'absence d'hyperinsulinisme. Chez une de ses malades, qui présentait par ailleurs un déficit prouvé au glucose-6-phosphatase, REQUIEN constatait de même (81) l'absence d'élévation de l'insulinémie après glucagon-zinc (ce traitement n'apportant aucune amélioration à la maladie). L'auteur explique ce fait en supposant que l'hypoglycémie chronique diminue les réserves glycogéniques de la cellule β langheransienne, et que de ce fait le glucagon ne peut déclencher de sécrétion d'insuline puisque celle-ci selon l'hypothèse de SAMOLS, se ferait pas l'intermédiaire d'une stimulation de la glycogénolyse à l'intérieur de la cellule bêta.

- Quoiqu'il en soit, il semble bien que, du fait de l'épuisement normal de son action, ou du fait de l'hypoglycémie secondaire à l'insulino-sécrétion, l'effet hyperglycémiant du glucagon-retard ne puisse se prolonger de façon suffisamment durable pour pouvoir sans risque modifier le rythme habituel des repas. Son bénéfice immédiat semble donc faible.

Par ailleurs son effet bénéfique à long terme sur les perturbations biologiques (hypercorticisme, hyperlipémie, hypercholestérolémie, hyperuricémie) responsables des complications tardives de la maladie (goutte, complications cardio-vasculaires, hypertension artérielle) (53) ne peut se concevoir que dans l'hypothèse d'une mise au repos quasi-permanente des mécanismes régulateurs habituels de l'hypoglycémie. Or pour les mêmes raisons que précédemment, il semble bien que l'action hyperglycémiante du glucagon retard soit limitée à la période post-prandiale suivant le repas auquel il est associé. Lors du repas suivant, à plus forte raison si survient à ce moment l'hypoglycémie due à l'effet insulino-sécrétoire, on n'observera que l'hyperglycémie post-prandiale habituelle, qui semble insuffisamment forte et prolongée pour mettre au repos complet les mécanismes régulateurs hyperglycémiants. Une action vraiment efficace du glucagon-retard ne serait donc obtenue qu'en faisant une injection du produit au moment de chaque repas, ce qui en limite considérablement l'utilisation pratique.

- Quant à l'action sur la croissance staturo-pondérale, elle a été attribuée chez Paulette B... à l'action du glucagon-retard. L'exemple de notre malade montre de façon suffisamment démonstrative que le seul régime correctement appliqué, peut, dans une glycogénose sévère déterminer une croissance normale.

II - LE DIAZOXIDE

Dérivé thiazidique non diurétique, introduit comme hypotenseur par la S hering Corporation, a été, après la découverte de ses propriétés hyperglycémiantes, proposé par différents auteurs (85) comme traitement des hypoglycémies chroniques. Son utilisation, dans la glycogénose type I, a pu dans certains cas déterminer une élévation de la glycémie de base, et une augmentation du pic d'hyperglycémie provoquée. Parmi les mécanismes d'action on fait intervenir -(80) une diminution de la réponse insulinaire au glucose (94) entraînant une diminution de l'utilisation périphérique du glucose, ou encore une augmentation de la glycogénolyse hépatique, peut-être induite par une élévation des catécholamines.

Cette thérapeutique n'a été utilisée que dans notre observation et n'a donné que des résultats négatifs :

- aucune élévation des chiffres moyens, de glycémie après 3h de jeûne,
- aucune modification de la courbe d'hyperglycémie provoquée, par rapport aux épreuves faites avec le seul régime.

III - L'EPHEDRINE

N'est pas un traitement proposé de façon habituelle dans les glycogénoses. Il intervient surtout dans la thérapeutique des hypoglycémies chroniques d'origine supra-hypophysaire par son action sur le système réticulé (62) dont le rôle est, en cas d'urgence, d'envoyer des excitations nerveuses vers les cellules alpha du pancréas et vers la médullo-surrénale dans le but de libérer du glucagon et de l'adrénaline dont nous avons vu le mécanisme d'action.

Le traitement a été essayé dans notre observation pendant une semaine et a donné des résultats entièrement négatifs :

- persistance de la survenue des manifestations hypoglycémiques
- chiffres de glycémie après 3h de jeûne comparables à ceux obtenus avec le seul régime.
- aucune action sur la courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

IV - LA CORTICOTHERAPIE

N'a été utilisée de façon prolongée dans un but thérapeutique que dans l'observation de BRIGGS et HAWORTH. Les résultats n'en sont pas détaillés. Il est noté simplement que ce traitement n'empêcha pas la répétition des accidents hypoglycémiques, et que l'enfant développa durant cette période une obésité.

Dans notre observation, la corticothérapie a été utilisée pendant 3 semaines à l'hôpital de Gonesse; par la suite elle a dû être administrée à plusieurs reprises à l'enfant, associée au traitement antibiotique, pour lutter contre les troubles ventilatoires survenus au cours des épisodes infectieux (notamment laryngo-bronchiques), mais elle n'a pas été utilisée comme traitement de la glycogénose elle-même, et son administration a toujours été de courte durée. A chaque fois, on note une amélioration clinique portant sur l'état respiratoire du malade où il est d'ailleurs difficile de faire la part des troubles ventilatoires eux-mêmes et des signes d'acidose; le taux de glycémie est légèrement amélioré, par contre on note une augmentation nette de l'hépatomégalie témoignant indirectement de l'accélération de la néoglucogénèse hépatique. La corticothérapie ne peut par ailleurs que favoriser l'ostéoporose.

V - D'AUTRES TRAITEMENTS

- sont parfois utilisés dans les glycogénoses par déficit en glucose-6-phosphatase.

- chez le malade de BRIGGS et HAWORTH, l'utilisation d'un androgène synthétique a été tentée sans résultat. Ce genre de thérapeutique, qui vise à stimuler la croissance (30), doit être proscrit car cette accélération de la croissance entraîne une augmentation des besoins en glucose (25).

- D'autres thérapeutiques parfois utilisées (extrait thyroïdien en particulier n'ont pas été signalées dans les différentes observations qui nous occupent; elles donnent parfois quelques résultats mineurs et transitoires.

- Signalons enfin un essai de traitement chirurgical par transposition porte-cave réalisé récemment, avec un bon résultat immédiat, dans une glycogénose type I (82).

AU TOTAL :

Le seul traitement indiscutable de ce type de glycogénose, le seul vraiment rationnel, est le traitement diététique répartissant l'apport calorique total normal pour l'âge, en petits repas également espacés de 3 ou 4h, en moyenne, sans jeûne nocturne, le glucose étant apporté à chaque repas sous une forme facilement utilisable.

Parmi les thérapeutiques médicamenteuses, le traitement par le glucagon-retard est discuté, et donne des résultats variables et contradictoires. Les autres traitements sont encore plus discutables.

CONCLUSIONS

Nous avons rapporté un cas de glycogénose hépatique, sans déficit enzymatique reconnu. Cette observation, ainsi que six autres observations analogues de la littérature, présente un tableau clinique, biologique, évolutif, comparable en tous points à celui du type I de CORI. Cependant, les dosages enzymatiques, pratiqués selon les techniques les plus modernes, constatent l'existence in vitro d'une activité glucose-6-phosphatase entièrement normale.

La spécificité des données enzymologiques a été discutée, mais les techniques actuelles d'expérimentation semblent écarter tout risque de dosage d'une activité phosphatase non spécifique.

Dans ces conditions, l'interprétation physio-pathologique de ce type de glycogénose ne peut donner lieu qu'à des hypothèses :

- L'existence éventuelle in vivo d'un inhibiteur circulant éliminé au moment du dosage est évoquée. Toutes les suppositions sont permises sur sa nature. Deux explications sont possibles pour son mode d'action :

- Soit une inhibition d'un des systèmes d'activation normal de l'enzyme encore mal connus, mais où interviennent notamment le glucose et les hormones cortico-surrénales.

- Soit une action inhibitrice directe par inactivation du centre actif de l'enzyme.

Ces données sont purement spéculatives. Une étude de l'activité inhibitrice du sérum du malade est suggérée.

Peut-être plus valable car reposant déjà sur des faits connus est la possibilité de l'inhibition intra-cellulaire de cet enzyme microsomal en rapport avec une anomalie de sa conformation spatiale due à une liaison anormale à l'intérieur de la cellule. Lors des préparations subies par le tissu pour les dosages enzymatiques, les liaisons intra-cellulaires sont rompues et la structure spatiale normale ainsi restituée (des expérimentations faites chez des mutants de Neurospores ont montré des faits semblables).

Le traitement de ce type de glycogénose, se comportant essentiellement comme une hypoglycémie chronique, repose avant tout sur le régime fait de repas régulièrement espacés de trois ou quatre heures, sans interruption nocturne. Parmi les thérapeutiques expérimentées, l'utilisation du glucagon-zinc a été particulièrement étudiée mais a donné des résultats variables et contradictoires.

Vu le Président de Thèse
H. LESTRADET

Vu le Doyen de la Faculté
G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
G. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- I - ABRAHAMOV A., HAGER J., SHAFRIR E.
Biochemical investigations in glycogen storage disease
Bull. Res. Coun. Israël 1964, 9 : 83.
- 2 - ALBEGGIANT A., FONTI F.E.
Su 4 casi di glucogenosi epatica
Riv. Ped. Siciliana 1965, 20 : 17.
- 3 - ASHMORE J., CAHILL G.F., HASTINGS A.B.
Inhibition of glucose 6-phosphatase by hypoglycemic sulfonylureas
Metabolism 1965, 5 : 774.
- 4 - BADOUAL J., LESTRADET H., VILDE J.L., PLOUSSARD J.P.
Une forme atypique de glycogénose par déficit en maltase acide.
Ann. Pédiat. 1967, 43 : 1427/P.415
- 5 - BADOUAL J., LESTRADET H.
Les glycogénoses.
Path. Biol. 1968, 16 : 457-469.
- 6 - BADOUAL J., LESTRADET H.
Type I-glycogenosis with normal in vitro activity of glucose 6-phosphatase
Ped. Res. 1967, 1 : 413.
- 7 - BALSAMO V., ARENA F., LA GRUTTA A.
Sindrome de Di Toni Debré Fanconi e glicogenosi epatica
Min. Pédiat. . Torino 1967, 19 : 668-673.
- 8 - BAUER B.
DebréDe Toni Fanconi Syndrom mit glykogenose der lever
Klin. Wochensh Berlin 1968, 46 : 317-328.
- 9 - BRANTE G., KAIJSER K., OCKERMAN P.A.
Glycogenosis type I (lack of glucose 6-phosphatase) in four siblings
Acta Pédiat. (suppl.) 1964, 157 : 1-28.
- 10 - BERGER B., BERGER R.
Glycogénoses.
La Presse Médicale 1969, 77 : 1349.
- II - BIGGS J.N., HAWORTH J.C.
Liver glycogen disease: report of a case with hyperuricemia, adrenal calcification and no demonstrable enzyme defect.
Amer. J. Med. 1964, 36 : 443.

I2 - BROWN D.H., ILLINGWORTH B.

The role of oligo I-4 I-4 glucan transferase and amylo I-6 glucosidase in the debranching of glycogen.

Control of glycogen metabolism. London 1964 : I39 Whelan W.J. and Cameron M.P. Ed.

I3 - BULGARELLI R., VENTO R.

Ricerche cliniche, umorale ed enzimatiche su tessuto epatico in un nuovo caso di glicogenosi epato-renale.

Min. Pediat. 1961, I3 : 379-386.

I4 - CIBA FOUNDATION SYMPOSIUM

Control in glycogen metabolism edited by Whelan W.J. and Cameron M.P. 1964, Churchill Ed. Londres.

I5 - CONARD V.

Fonction glycogénique du foie.

Rev. Med. Nov. 1966 : 997-1002.

I6 - CORI G.T.

Glycogen structure and enzyme deficiencies in glycogen storage disease.

Harvey Lectures 1952-53, 48 : 145-171.

I7 - CORI G.T., CORI C.F.

Glucose 6-Phosphatase activity of the liver in glycogen storage disease.

J. Biol. Chem. 1952, 199 : 661-667.

I8 - CORNBLATH M., SCHWARTZ R.

Disorders of carbohydrate metabolism in infancy

I Vol. 1966 W.B. Sanders Ed. Philadelphie, Londres.

I9 - DEBRE R., DREYFUS J.C., SCHAPIRA F., SCHAPIRA G.

Les aldolases et les transaminases sériques. au cours des polycémies glycogéniques.

Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 1958, 3 : 269.

20 - DE DUVE

Separation par centrifugation fractionnée de la glucose-6-phosphatase et de certaines autres phosphatases hépatiques.

Soc. Chem. Biol. 1950, 32 : 422.

21 - DE LOORE I., VAN GELDEREN H.

Liver glycogenosis and cataracts in a mentally deficient child

Arch. Dis. Child. 1967, 42 : 435-440.

22 - DEROT M.

Etude clinique et pronostique des glycogénoses du foie.

Sem. Hop. Paris 1964, 40 : 1020.

23 - DI COSTANZO P.

Glycogenosis

Journ. Med. Besançon 1967, 3 : 45-54.

- 24 - DONNADIEU M., SCHIMPF R.M., ALLAIRE Y., GERARD F.
Dosage radio-immunologique de l'hormone de croissance chez l'enfant
Path. Biol. 1967, 15 : 865-872.
- 25 - EBERLEIN W.R., ILLINGWORTH B.A., SIDBURY J.B.
Heterogeneous glycogen storage disease in siblings and favorable
response to synthetic androgen administration.
Amer. J. Med. 1962, 33 : 20.
- 26 - ETIENNE M.
Etude biologique des glycogénoses hépatiques.
Sem. Hôp. Paris 1964, 40 : 1040.
- 27 - FERNANDES J., VAN DE KAMER J.H.
Studies on the utilisation of hexoses in liver glycogen storage
disease
Pediatrics 1965, 35 : 440-477.
- 28 - FIELD J.B., EPSTEIN S., EGAN Th.
Studies in glycogen storage disease ; intestinal glucose-6-phospha-
tase activity in patients with Van Gierke's disease and their family.
Journ. Clin. Invest. 1965, 44 : 1241.
- 29 - FINE R.N., STAUSS J., DONNEIL G.N.
Hyperuricemia in glycogen storage disease type I.
Amer. J. Dis. Child. 1966, 112 : 572.
- 30 - FRANCOIS R., JARLOT B., HERMIER M., RUITTON-UGLIENGO A.
Dietetique et traitement des glycogénoses hépatiques.
Sem. Hôp. Paris 1964, 40 : 1049.
- 31 - FRANCOIS R., HERMIER M., RUITTON-UGLIENGO A.
Un cas de glycogénose hépatique sans déficit enzymatique reconnu.
Essai de traitement par le glucagon-retard associé à un régime ri-
che en hydrates de carbone.
Pediatrie Lyon 1965, 20 : 37-50.
- 32 - FRANCOIS R., RUITTON-UGLIENGO A., PICAUD J.J., MOREAU P., PINCON J.A.,
REQUIEN M.T., PONCET J.
Mode d'action du glucagon-zinc dans le traitement des glycogénoses
Pediatrie Lyon 1968, 23 : 623-629.
- 33 - FREZAL J., REY J.
Les glycogénoses.
Méd. Inf. 1962, 69 : 291.
- 34 - GABILAN J.C.
Les glycogénoses hépatiques : corrélations entre les caractères
cliniques et biochimiques et le type de déficit enzymatique
(glucose 6-phosphatase, amyloI-6 glucosidase, phosphorylase).
Rev. Intern. Hépat. 1960, 10 : 699-818.
- 35 - GABILAN J.C.
Affections par déficit enzymatique hépatique héréditaire chez l'enfant
Progrès Méd. 1962, 90 : 693-706.

- 36 - GABILAN J.C.
Etude génétique des glycogénoses
Sem. Hôp. Paris 1964, 40 : 1017.
- 37 - GAJDOS A.
Métabolisme du glycogène et aspects biochimiques des glycogénoses.
Presse Médicale 1967, 75 : 1059.
- 38 - GAUTIER M., HABIB R., BARGETON E., NOUAILLE J.
Les glycogénoses cardio-musculaires : étude de 2 cas.
Sem. Hôp. Paris 1964, 40 : 1025.
- 39 - GUEST G.M., COCHRANE W.
Dihydroxy-acétone tolerance test : an aid for the diagnostic of glycogen storage disease.
Symposium on liver function. Publ. n° 4 of the Am. Int. Biol. Sci.
Washington 1958.
- 40 - GUTMAN A., RACHMILEWITZ E.A., STEIN O., ELIAKIM M., STEIN Y.
Glycogen storage disease : report of a case with generalized glycogenosis without demonstrable enzyme defect.
Israël J. Med. Sci. 1965, I : 14.
- 41 - HARPUR E.
Clinical biochemistry of glycogen storage disease of the Liver
Rev. Can. Biol. 1959, 18 : 293.
- 42 - HERS H.G.
Etudes enzymatiques sur fragments hépatiques. Application à la classification des glycogénoses.
Rev. Int. Hépat. 1959, 9 : 35
- 43 - HERS H.G.
Etude enzymatique des glycogénoses.
Sem. Hôp. Paris 1964, 40 : 1045.
- 44 - HERS H.G.
Glycogen storage disease.
in "Advance in metabolic disorders"
Ed. by R. Levine et R. Luft 1964, Academic Press Ed. New-York Londres.
- 45 - HERS H.G., DE DUVE
Repartition de l'activité glucose-6-phosphatasique dans les tissus
Bull. Soc. Chim. Biol. 1950, 32:20.
- 46 - HERS H.G.
Future trends in the investigation of glycogen storage disease
Israël J. Med. Sci. 1965, I : 6-8
- 47 - HUG G., GARANCIS J.C., SCHUBERT W.K., KAPLAN S.
Glycogen storage diseases type II, III, VIII and IX. A biochemical and electron microscopic analysis.
Amer. J. Dis. Child. 1966, III : 457.
- 48 - HUG G., SCHUBERT W.K., SCHWACHMAN H.
Imbalance of liver phosphorylase and accumulation of hepatic glycogen in a girl with progressive disease in the brain.
J. Pediat. St. Louis 1965, 67 : 741-751.

- 49 - HUG G., SCHUBERT W.K.
Serum insuline in type I glycogenesis. Effects of galactose and fructose administration.
Diabètes 1967, 16 : 791-795.
- 50 - ILLINGWORTH B.
Glycogen storage disease.
Amer. J. Clin. Nutr. 1961, 9 : 698.
- 51 - JAKOVIC S., KHACHADURIAN A.K., HSIA D.Y.Y.
The hyperlipidemia in glycogen storage disease
J. Lab. Clin. Med. 1966, 68, 769-779.
- 52 - JAKOVIC S., FURHMANN, HSIA D.Y.Y.
Glycogen storage disease previously reported as familial hyperlipidemia
Pediatrics 1965, 36 : 956.
- 53 - JARLOT B.
Contribution à l'étude de la glycogénose hépatique (ou polycémie glycogénique du foie).
Thèse Lyon 1959.
- 54 - JEANDET J., LESTRADET H.
L'hyperlactacidémie, cause probable de l'hyperuricémie dans la glycogénose hépatique.
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 1961, 6 : 71.
- 55 - JEUNE M., FRANCOIS R., JARLOT B.
Contribution à l'étude des polycémies glycogéniques du foie.
Rev. Int. Hépat. 1959, 1 : 1-34.
- 56 - LAMPERT F., MAYER H.
Glycogenose des lber mit galaktoseverwertungstörung und schweren Fanconi-Syndrom.
Z. Kinderkeil. 1967, 98 : 133-145.
- 57 - LANGDON R.G., WEAKLEY D.R.
The influence of hormonal factors and of diet upon hepatic glucose 6-phosphatase activity
J. Biol. Chem. 1955, 214 : 167.
- 58 - LEFEBVRE P.
Usage du glucagon dans le domaine du diagnostic et de la thérapeutique.
Journées Annuelles de Diabetologie de l'Hôtel-Dieu Paris Mai 1963 : 107-118.
- 59 - LELOIR L.F., OLIVARRIA J.M., GOLDENBERG S.H., CARMINATTI H.
Biosynthesis of glycogen from uridine. Diphosphate glucose
Arch. Biochem. Biophys. 1959, 81 : 508-520.
- 60 - LELONG M., ALAGILLE D., GENTIL L., GABILAN J.C.
Glycogénose hépatique par déficit en glucose 6-phosphatase associée à une thrombopathie.
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 1960, 5 : 672.

- 61 - LESTRADET H.
Action du D-860 sur la glycémie dans la glycogénose hépatique. Précisions sur le point d'action des sulfamides hypoglycémiants.
Rev. Franc. Etud Clin. Biol. 1958, 2 : 768.
- 62 - LESTRADET H.
Le métabolisme énergétique et sa régulation
Med. Inf. 1964, 71 : 219.
- 63 - LESTRADET H.
Glycogénose hépatique secondaire . Le syndrome de Mauriac
Sem. Hôp. Paris 1964, 40 : 1030.
- 64 - LESTRADET H.
Troubles congénitaux du métabolisme glucidique.
E.M.C. Paris Nutrition Sept. 1969.
- 65 - LESTRADET H., DESCHAMPS I.
Les glycogénoses.
Rev. Prat. 1965, 14 : 1923.
- 66 - LOEB H., RASIO E., CONARD V.
Influence de périodes variables de jeûne sur l'assimilation du glucose et l'activité insulinaire du sérum chez l'enfant.
Rev. Franc. Etud Clin. Biol. 1966, 11 : 86-88.
- 67 - LOWE C.V., DORAY B.H., SOKAL J.E.
Carbohydrate metabolism in glycogen storage disease and the mode of action of insulin.
Med. Probl. Paediat. 1959, 4 : 157.
- 68 - LOWE C.V., SOKAL J.C., MOSOVICH L.L., SARCIONE E.J., DORAY B.H.
Studies in liver glycogen disease. Effects of glucagon and other agents in metabolic pattern and clinical status .
Amer. J. Med. 1962, 33:4
- 69 - LOWE C.V., MOSOVICH L.L.
The paradoxical effect of alcohol on carbohydrate metabolism in four patients with liver glycogen disease.
Pediatrics 1965, 35 : 1005.
- 70 - MARCHI A.G., BERIO A., BERTOLETTI E., NORIO S.
Su 3 casi di glicogenosi a sintomatologia prevalentemente epatica
Min. Pediat. Torino 1967, 19 : 682-687.
- 71 - MARKERT C.L.
Developmental genetics
Harvey Lectures 1965(série 59) 187-215.
- 72 - MOSES S.W., LEVIN S., CHAZOTH R., STEINITZ K.
Enzyme induction in a case of glycogen storage disease.
Pediatrics 1966, 38 : 111-121.
- 73 - MUNKRES K.D., WOODWARD D.O.,
On the genetics of enzyme locational specificity
Proc. Nat. Acad. Sci. 1966, 55 : 1217-1223.

- 74 - NORDLE R.C., JOHNS P.T.
The inhibition of microsomal glucose-6-phosphatase by metal-binding agents.
Biochem. 1968, 7 : 1472-1479.
- 75 - OSKERMAN P.A.
Glucose-6-phosphatase on human jejunal mucosa. Lack of activity in glycogenesis of Cori's type I.
Clin. Chim. Acta, 1964, 9 : 151-156.
- 76 - OSKERMAN P.A.
Assay by a spectro-fluorimetric method of glucose-6-phosphate of the liver in glycogen storage disease type I.
Clin. Chem. Acta 1965, 12 : 445-452.
- 77 - ODIEVRE M.
Glycogénose hépato-rénale avec tubulopathie complexe (2 observations d'une entité nouvelle).
Rev. Int. Hep. 1966, 16 : 1-70.
- 78 - OZAND P., TOKATILIM., AMIRI S.
Biochemical investigation of an unusual case of glycogenosis : deficient hepatic glucose-6-phosphatase and muscle amylo-1-6 glucosidase with severe myopathy.
J. Pediat. 1967, 71 : 225-232.
- 79 - PARDEE A.B. WILSON A.C.
Control of enzyme activity in Higher animals
Concer. Res. 1963 : 23 : 1483-1489.
- 80 - RENNERT P.K., MUCKOPADHYAY D.
Diazoxide in Van Gierke's disease
Arch. Dis. Childh. 1968, 43 : 229-358.
- 81 - REQUIERE M.T.
Le traitement des glycogénoses de type I par le glucagon-zinc. A propos de trois observations.
Thèse Méd. Lyon 1969.
- 82 - RIDDELL A.G., DAVIES R.P., CLARK A.D.
Protocaval transposition in the treatment of glycogen storage disease.
Lancet 1966, 2 : 1146.
- 83 - ROSSIER A., CALDERA R., SARRUT S., HOULLEMARE I.
Les glycogénoses néo-natales.
Arch. Franc. Pédiat. 1960, 17 : 886.
- 84 - SALLE B., ROSEMBERG D., PEYTEL J., PHILIPPE N., MATHIEU M., MONNET P.
Glycogénose hépatique avec cirrhose sans déficit enzymatique reconnu.
Arch. Franc. Pédiat. 1967, 24 : 947.
- 85 - SAMOLS E.
The treatment of hypoglycemia with diazoxide.
Proc. Royal. Soc. Méd. 1966, 59 : 811-814.

- 86 - SCHWARTZ R., ASHMORE J., RENOLD A.E.
Galactose tolerance in glycogen storage disease.
Pediatrics 1957, 19 : 585-595.
- 87 - SEGAL H.L., WASHKO M.E.
Studies of liver glucose -6-phosphatase III - Solubilization and properties of the enzyme from normal and diabetic rats.
J. Biol. Chem. 1959, 234: 1937.
- 88 - SENIOR B., LORIDAN L.
Studies of liver glycogenesis with particular reference to the metabolism of intravenously administered glycerol
New England J. Med. 1968, 279 : 958-964.
- 89 - SENIOR B., LORIDAN H.
Functional differentiation of glycogenesis of the liver with respect to the use of glycerol.
New England J. Med. 1968, 279 : 965-970.
- 90 - SOKAL J.E., LOWE C.U., SARCIONE E.J., MOSOVICH L.L., DORAY B.H.
Studies of glycogen metabolism in liver glycogen disease (Von Gierke's disease) six cases with similar metabolic abnormalities and responses to glucagon.
J. Clin. Invest. 1961, 40 : 364.
- 91 - SOKAL J.E., FLEISSNER S., SARCIONE E.J., MOSOVICH L.L., LOWE C.U.
Glucose-6-phosphate levels and liver glycogen disease.
Amer. J. Dis. Childh. 1962, 103 : 678-681.
- 92 - SOKAL J.E.
Glucagon: an essential hormone.
Amer. J. Med. 1966, 41 : 331.
- 93 - SOKAL J.E., LOWE C.U., SARCIONE E.J.
Liver glycogen disease (Van Gierke's disease)
Arch. Int. Med. 1962, 109:612.
- 94 - SPERGEL G., BLETCHER S.J.
Effects of diazoxide administration on plasma glucose, insulin and lipid in Van Gierke's disease.
Diabetes 1966, 15 : 406-410.
- 95 - STEINITZ K.
Laboratory diagnosis of glycogen storage disease.
in "Advances in clinical chemistry" 1967, Academic Press. Ed. New-York Londres 9: 227-354.
- 96 - STEINITZ K., REISNER S.H.
Glycogen storage disease with double enzymatic deficiency (I case report)
Israel Med. J. 1961, 20 : 215-222.
- 97 - STETTEN M.R., TAFT H.L.
Metabolism of inorganic pyrophosphatase, pyrophosphate-phospho-transferase and glucose-6-phosphatase.
J. Biol. Chem. 1964, 239 : 4041-4046.
- 98 - TORRES MARTY E., IMAZ J.
Glucagon y enfermedad glucogenica
Arch. Pediat. Barcelona 1960, 10 : 547-567.

- 99 - URIEL J.
Les isoenzymes
Ann. Nutr. Alim. 1967, 21 : B67-80.
- 100 - VAN CREVELD S., HUIJING F.
Differential diagnosis of the type of glycogen disease in two adult patients with long history of glycogenosis.
Metabolism 1964, 13 : 191.
- 101 - WEBER G.
Pathology of glucose-6-phosphate metabolism
Rev. Can. Biol. 1959, 18 : 245.
- 102 - WEBER G., HARPUR E.
Liver enzymes in glycogen storage disease
Metabolism 1960, 9 : 880.
- 103 - WEBER G., SINGHAL L.L., STAMM N.B., STIVASTAVA S.K.
Hormonal induction and suppression of liver enzyme biosynthesis.
Fed. Proc. 1965, 24 : 745-754.
- 104 - WEBER G., SINGHAL R.L., STAMM N.B., FISHER E.A., MENTENDIEK M.A.
Regulation of enzymes involved in gluconeogenesis
Adv. Enz. Regul. 1964, 2 : 1-38.
- 105 - WILLIAMS H.E., FIELD J.B.
Further studies on leucocyte phosphorylase in glycogen storage disease
Metabolism 1963, 12 : 464.
- 106 - WILLIAMS H.E., FIELD J.B.
Low leucocyte phosphorylase in hepatic phosphorylase deficient glycogen storage disease.
J. Clin. Invest. 196 - I, 40 : 1841.
- 107 - WILLIAMS H.E., JOHNSON P.L., LASTER L., FIELD J.B.
Intestinal glucose - 6 - phosphatase in control subjects and relatives of a patient with glycogen storage disease.
Metabolism. 1963, 12 : 235.

